

MANUEL PEREIRA MARQUES GOMES JÚNIOR

**EXPERIÊNCIA INICIAL COM O USO DA RESERVA FRACIONADA DE FLUXO NA
AVALIAÇÃO HEMODINÂMICA DE ESTENOSE DE ARTÉRIA DO RIM
TRANSPLANTADO.**

SÃO PAULO

2019

MANUEL PEREIRA MARQUES GOMES JÚNIOR

**EXPERIÊNCIA INICIAL COM O USO DA RESERVA FRACIONADA DE FLUXO NA
AVALIAÇÃO HEMODINÂMICA DA ESTENOSE DA ARTÉRIA DO RIM
TRANSPLANTADO.**

**Tese apresentada à Universidade
Federal de São Paulo- Escola
Paulista de Medicina, para a
obtenção do título de doutor em
Ciências.**

Orientador:

Prof.Dr.Antônio Carlos Carvalho

Prof.Dr.Leonardo Pinto de Carvalho

Coorientadora:

Dra.Cláudia Maria Rodrigues Alves

SÃO PAULO

2019

Júnior, Manuel Pereira Marques Gomes.

Experiência inicial com o uso da reserva fracionada de fluxo na avaliação hemodinâmica da estenose da artéria do rim transplantado / Manuel Pereira Marques Gomes Júnior -- São Paulo, 2019.

Tese (Doutorado) – Universidade Federal de São Paulo UNIFESP. Escola Paulista de Medicina EPM. Programa de Pós-Graduação em Cardiologia.

Titulo em Inglês: Initial Experience with the use of fractional flow reserve in percutaneous intervention of transplant renal artery stenosis.

1. Estenose da artéria do rim transplantado. 2. Reserva fracionada de fluxo. 3. Angioplastia.

UNIVERSIDADE FEDERAL DE SÃO PAULO
ESCOLA PAULISTA DE MEDICINA
PÓS-GRADUAÇÃO EM CARDIOLOGIA

Chefe do Departamento de Medicina: Prof. Dr. Álvaro Pacheco e Silva Filho

Chefe da Disciplina de Cardiologia: Prof. Dr. Valdir Ambrósio Moisés

Coordenador do Curso de Pós-graduação: Prof. Dr. Francisco Antônio H. Fonseca

MANUEL PEREIRA MARQUES GOMES JÚNIOR

Experiência inicial com o uso da reserva fracionada de fluxo na avaliação hemodinâmica da estenose da artéria do rim transplantado.

Tese apresentada à Universidade Federal de São Paulo - Escola Paulista de Medicina, para a obtenção do título de doutor em Ciências.

Aprovada em ____/____/____.

Presidente da banca:

Prof. Dr. _____

Banca examinadora:

Prof. Dr. _____

Prof. Dr. _____

Prof. Dr. _____

Prof. Dr. _____

Suplentes:

Prof. Dr. _____

Prof. Dr. _____

DEDICATÓRIA

Dedico esta conquista:

Ao meu pai, exemplo maior de caráter, correção e amor à família que conheci. Tão cedo partiu e tanto me ensinou.

A minha mãe, por sua luta, por sua força, por seu amor incondicional. Por mais que cresça, por mais que me esforce, estarei sempre à sombra de sua grandeza. Não há palavras suficientes para descrever o meu amor, nem agradecimentos para recompensar a sua dedicação.

A minha esposa Samira, luz em meu caminho, amor da minha vida. Agradeço ao bom Deus por estarmos juntos nesta jornada. Obrigado pelo suporte, pela amizade, por sua dedicação à nossa família.

Aos meus filhos Pedro e Lucas, presentes de Deus. Vocês são a minha maior alegria e o meu maior orgulho.

Ao meu irmão Valdemar, sempre uma inspiração e uma referência para mim.

A minha irmã Maria Lúcia, por sua presença, por seu carinho, por seu cuidado.

AGRADECIMENTOS

Aos pacientes, participantes voluntários deste estudo. Sua confiança, compreensão e generosidade tornaram este trabalho possível. Terão a minha eterna gratidão.

Ao meu orientador Professor Antônio Carlos Carvalho (*in memoriam*), o senhor liderava pelo exemplo. Grande mestre e ser humano ímpar, muito obrigado por seus conselhos, sua amizade e por todo aprendizado.

Ao meu orientador Professor Leonardo Carvalho por sua solicitude, generosidade e prontidão em me auxiliar na conclusão deste trabalho.

A minha coorientadora Professora Cláudia Maria Rodrigues Alves, que ao longo destes anos de convivência tornou-se minha mentora, minha referência em cardiologia intervencionista, minha amiga, parte da minha família. Agradeço ao bom Deus por ter lhe colocado em meu caminho. Muito obrigado pela dedicação a este projeto, por seus ensinamentos, por sua compreensão e pelas oportunidades.

Aos professores Adriano Mendes Caixeta, Adriano Henrique Pereira Barbosa e Marcelo Costa Batista pela importante contribuição na realização deste trabalho.

Ao professor José Augusto Marcondes e aos demais colegas de trabalho, Doutores Ricardo Peressoni Faraco, Guilherme Esher e Leonardo Cao Cambra de Almeida, por sua amizade e pelo suporte.

Aos médicos residentes em cardiologia intervencionista da Escola Paulista de Medicina pelo estímulo constante ao aprimoramento, pela amizade e por sua ajuda na coleta dos dados e realização dos procedimentos.

Aos enfermeiros, técnicos de enfermagem e técnicos de radiologia do setor de Hemodinâmica da Escola Paulista de Medicina, pelo auxílio na inclusão dos pacientes, na realização dos procedimentos e na coleta dos dados. Agradeço em especial aos técnicos João Vitor e Toninho por seu auxílio na análise quantitativa das angiografias. Agradeço também à equipe de limpeza e aos demais funcionários envolvidos na manutenção do setor.

Aos funcionários administrativos do setor de Hemodinâmica e da pós-graduação da Escola Paulista de Medicina, em especial ao Senhor Carlos Eduardo (Kadu) por sua dedicação e comprometimento. Sua ajuda foi muito importante meu amigo.

Aos enfermeiros e técnicos de enfermagem da Enfermaria do Departamento de Nefrologia do Hospital São Paulo, bem como à equipe do laboratório da instituição, pelo auxílio na coleta dos exames laboratoriais.

*“Aprender é a única
coisa de que a mente nunca se cansa,
nunca tem medo e nunca se arrepende”.*

(Leonardo da Vinci)

Manuel PMGJr. Experiência inicial com o uso da reserva fracionada de fluxo na avaliação hemodinâmica da estenose da artéria do rim transplantado [tese]. São Paulo: Faculdade de Medicina, Universidade Federal de São Paulo; 2019.

RESUMO

Objetivo: Descrever e padronizar um protocolo original para a análise por reserva fracionada de fluxo (FFR) antes e após o tratamento percutâneo de uma série de pacientes com estenose em artéria de rim transplantado (EART) angiograficamente severa e clinicamente manifesta. Avaliar as correlações entre os dados da FFR, as medidas angiográficas e outros parâmetros hemodinâmicos previamente validados na determinação da repercussão funcional das estenoses em rins nativos. **Método:** Pacientes com EART identificada através de métodos não invasivos foram encaminhados para angiografia diagnóstica e aqueles com estenoses consideradas visualmente severas ($\geq 60\%$) foram incluídos no estudo. Após a cateterização seletiva da artéria renal transplantada, um fio-guia 0,014" (PressureWire, Certus® – St. Jude Medical) foi avançado ao segmento distal do vaso. Foram obtidos então a relação Pd/Pa basal (relação entre as pressões médias distal e proximal à estenose) e os gradientes sistólico e médio translesionais. A reserva fracionada de fluxo (FFR) e os gradientes translesionais hiperêmicos, sistólico e médio (GSH e GMH), foram registrados após a indução de hiperemia máxima com 30 mg de papaverina, antes e após o tratamento percutâneo das lesões. Foram obtidas medidas de creatinina sérica e pressão arterial sistêmica antes da intervenção e no seguimento de 6 e 12 meses após o tratamento. O Teste t de Student para amostra paralelas e o ANOVA foram utilizados para a comparação das variáveis numéricas em diferentes momentos. A correlação de Pearson entre o FFR pré intervenção e os dados angiográficos e as outras medidas hemodinâmicas foi também aplicada. **Resultados:** Foram incluídos dez pacientes consecutivos submetidos à angioplastia com stent com sucesso. Disfunção do enxerto estava presente em 90% dos casos e hipertensão resistente, em 50%. O tempo médio desde o transplante era de 11 ± 7 meses. Observaram-se significativos aumentos no gradiente sistólico translesional (52.3 ± 18.76 vs. 60.3 ± 17.8 mmHg) e redução na relação Pd/Pa (0.8 ± 0.09 vs. 0.77 ± 0.09) após a administração de papaverina ($p < 0.001$ para ambos). O valor médio de FFR antes do tratamento foi $0,76 \pm 0,09$. Após o tratamento, aumento significativo na FFR (0.96 ± 0.04 $p < 0.001$) e reduções nos gradientes hiperêmicos

sistólicos (-41.40 ± 19.18 , $p < 0.001$) e médios (-24.00 ± 11.65 , $p < 0.001$) foram demonstrados. Uma forte correlação negativa foi observada entre FFR e o diâmetro percentual de estenose angiográfica (%SD) ($r = -0.89$, $p < 0.001$) e o GSH ($r = -0.9$, $p < 0.001$) bem como uma forte correlação positiva entre o FFR e a relação Pd/Pa basal ($r = 0.9$, $p < 0.001$). Não houve complicações relacionadas à infusão da papaverina ou ao implante dos stents. Os níveis de creatinina basais (1.61 ± 0.39 mg/dl), após 6 meses (1.79 ± 0.17 mg/dl) e após 01 ano do tratamento (1.84 ± 0.20 mg/dl, $p = 0.073$) foram similares. Observou-se uma redução significativa nos níveis de pressão arterial sistólica no seguimento ambulatorial em 6 (média de 14,8 mmHg, $p < 0.001$) e 12 meses (média de 20 mmHg, $p < 0.001$). Também houve redução significativa no número de fármacos anti-hipertensivos nos mesmos intervalos ($p = 0.005$ respectivamente). **Conclusão:** O FFR mostrou-se método válido e bem tolerado durante a intervenção percutânea em EART. Observou-se uma boa correlação entre o FFR e outros parâmetros hemodinâmicos também utilizados para determinar a repercussão funcional das estenoses. A aplicação deste método antes da intervenção na avaliação de estenoses moderadas ou ambíguas deve ser estimulada. Uma possível correlação entre o resultado das intervenções percutâneas para estenoses funcionalmente significantes e sua associação com a resposta clínica ao tratamento deve ser posteriormente explorada.

PALAVRAS-CHAVE: Descritores. Transplante Renal. Estenose de Artéria Renal. Reserva Fracionada de Fluxo. Angioplastia.

Manuel PMGJr. Initial experience with the use of fractional flow reserve in the hemodynamic evaluation of transplant renal artery stenosis. [thesis]. São Paulo: Faculdade de Medicina, Universidade Federal de São Paulo; 2019.

ABSTRACT

Objective: To describe and standardize an original protocol for fractional flow reserve (FFR) pre and post angioplasty in an initial series of patients with clinically manifested transplant renal artery stenosis (TRAS) and angiographically severe obstructive lesions. To evaluate correlations between FFR data and angiographic measurements and other previously validated hemodynamic parameters on stenosis functional repercussion evaluation. Background: There is no data in the literature about the use of FFR in TRAS. **Methods:** Patients with TRAS detected in a non-invasive study were referred to diagnostic angiography and stenosis considered visually severe ($\geq 60\%$) were managed with stent angioplasty. After selective cannulation of the transplanted renal artery, a PressureWire 0.014 (Certus™ - St. Jude Medical) was advanced to the distal portion of the vessel. Resting Pd/Pa ratio (ratio of mean distal to lesion to proximal pressure) and translesional pressure gradients were obtained and FFR and hyperemic translesional systolic and mean pressure gradients (HSG and HMG) were registered after papaverine induced maximum hyperemia- pre and post stent implantation. Creatinine levels and office blood pressure measurements were registered at the baseline, 6 and 12 months after intervention. Student's t test for parallel sample and ANOVA were used for comparison among different moments. Pearson's correlations between pre-intervention FFR and angiographic or hemodynamic measurements, was also applied. **Results:** Ten consecutive patients had successful stent implantation and were included in the study. Graft dysfunction was present in 90% and resistant hypertension in 50%. Average time of transplantation was 11 ± 7 months. Significant elevation in translesional systolic pressure gradient (52.3 ± 18.76 vs 60.3 ± 17.8 mmHg) and reduction in Pd/Pa ratio (0.8 ± 0.09 vs 0.77 ± 0.09) were observed after papaverine infusion ($p < 0.001$ for both). After treatment, significant increase in FFR (0.96 ± 0.04 $p < 0.001$) and reduction in systolic hyperemic gradients (-41.40 ± 19.18 , $p < 0.001$) and mean (-24.00 ± 11.65 , $p < 0.001$) were observed. A strong negative correlation was observed between FFR and percent stenosis diameter-%SD ($r = -0.89$, $p < 0.001$) and HSG ($r = -0.9$, $p < 0.001$) as well as a strong positive correlation

between FFR and baseline Pd/Pa ratio ($r=0.9$, $p<0.001$). No complications occurred during papaverine infusion or stent implantation. Baseline creatinine levels (1.61 ± 0.17 mg/dl) after 6 months (1.79 ± 0.17 mg/dl) and after 1 year of treatment (1.84 ± 0.20 mg/dl, $p = 0.073$) were similar. A significant reduction in systolic blood pressure was observed in outpatient follow-up at 6 (mean of 14.8 mmHg, $p<0.001$) and 12 months (mean 20 mmHg, $p<0.001$). There was also a significant reduction in the number of antihypertensive drugs in the same intervals ($p=0.005$). **Conclusion:** FFR proved to be a valid and well tolerated method during percutaneous intervention in EART. A good correlation was observed between FFR and other hemodynamic parameters also used to determine the functional repercussion of stenoses. The application of this method before intervention in the evaluation of moderate or ambiguous stenosis should be stimulated. A possible correlation between the outcome of percutaneous interventions for functionally significant stenoses and their association with the clinical response to treatment should be further explored.

KEYWORD: Kidney Transplantation, Renal Artery Obstruction, Fractional Flow Reserve, Angioplasty.

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Figura 1: Angiografia arterial demonstrando estenose em anastomose de enxerto arterial renal (seta).....	25
Figura 2: Fundamentos de reserva fracionada de fluxo (FFR).....	32
Figura 3: Correlações entre fluxo (Q), resistência (R) e Pressão (P). Equação Hidráulica.....	33
Figura 4: Fluxograma demonstrando o protocolo do estudo.....	37
Figura 5: Angiografia demonstrando EART (A) e reconstrução angiográfica tridimensional em mesmo vaso.....	39
Figura 6: Exemplo de curvas pressóricas obtidas simultaneamente na aorta (em vermelho: Pa) e distal à estenose (em verde: Pd). Observa-se redução da Pd após a administração intra-arterial de papaverina (setas).....	41
Figura 7: Exemplo de curvas pressóricas obtidas simultaneamente na aorta (vermelho: Pa) e distal à estenose (em verde: Pd) após a administração intra-arterial de papaverina (hiperemia máxima) com valores de FFR antes (acima) e após o tratamento percutâneo.	41
Figura 8: Sistema de medição RadiAnalyzer Xpress. Exemplo de curvas pressóricas obtidas simultaneamente na aorta (vermelho: Pa) e distal à estenose (verde: Pd) após a administração intra-arterial de papaverina (hiperemia máxima) com valor de FFR: 0,79.....	42
Figura 9: A e B: angiografias renais demonstrando posicionamento e implante de stent em estenose acentuada no terço proximal de enxerto de artéria renal.....	43
Figura 10: C e D: angiografia e reconstrução tridimensional demonstrando sucesso do procedimento.	43
Figura 11: E e F: Curvas pressóricas antes e após o tratamento percutâneo da estenose em enxerto renal.....	43

LISTA DE TABELAS

Tabela 1: Diferentes definições de sucesso técnico	28
Tabela 2: Diferentes definições de sucesso clínico	28
Tabela 3: Critérios diagnósticos angiográficos de EART.....	29
Tabela 4: Características clínicas e demográficas	45
Tabela 5: Dados angiográficos e hemodinâmicos	46
Tabela 6: Média e desvio padrão de Pd/Pa, FFR pré, gradiente sistólico em repouso e hiperêmico e da comparação entre os dados basais e hiperêmicos (FFR pré-Pd/Pa e Hiperêmico-Repouso).	47
Tabela 7: Medidas de reserva fracionada de fluxo e gradientes pressóricos sistólicos e médios hiperêmicos, antes e após angioplastia.	47
Tabela 8: Média e desvio padrão de creatinina e taxa de filtração glomerular por momentos de avaliação.	49
Tabela 9: Média e desvio padrão de PAS, PAD e número de drogas por momentos de avaliação.....	50
Tabela 10: Correlação de Pearson entre FFR e os dados angiográficos e hemodinâmicos.....	52

LISTA DE GRÁFICOS

Gráfico 1: Média e respectivo intervalo de confiança de 95% da FFR, GSH e GMH por momentos de avaliação (pré e pós-tratamento).	48
Gráfico 2: Médias e respectivos intervalos de confiança de 95% para creatinina sérica por momentos de avaliação.	49
Gráfico 3: Médias e respectivos intervalos de confiança de 95% para taxa de filtração glomerular por momentos de avaliação.	50
Gráfico 4: Médias e respectivos intervalos de confiança de 95% para pressão arterial sistólica (PAS) e pressão arterial diastólica (PAD) por momentos de avaliação.	51
Gráfico 5: Médias e respectivos intervalos de confiança de 95% para número de drogas anti-hipertensivas por momentos de avaliação.	51
Gráfico 6: Correlações entre a FFR e respectivamente: diâmetro percentual da estenose (D%), relação Pd/Pa basal, GSH e GMH.	52

LISTA DE ABREVIATURAS

DP	Desvio padrão
FFR	Reserva Fracionada de Fluxo
EART	Estenose da artéria do rim transplantado
Pd	Pressão distal à lesão
Pa	Pressão na aorta
Pv	Pressão venosa
Q	Fluxo
R	Resistência
GSH	Gradiente sistólico hiperêmico
GMH	Gradiente médio hiperêmico
GMB	Gradiente médio basal
mmHg	Milímetros de mercúrio
%SD	Diâmetro percentual da estenose
vs.	versus
®	Marca registrada
TR	Transplante renal
Ieca	Inibidores da enzima conversora
SRAA	Sistema renina-angiotensina-aldosterona
PA	Pressão arterial sistêmica
TFG	Taxa de filtração glomerular
ATM	Atmosfera

PAS:	Pressão arterial sistólica
PAD:	Pressão arterial diastólica
nº	Número
OR	<i>Odds ratio</i>
IC	Intervalo de confiança

LISTA DE SIGLAS

cm	centímetro
F	French
g	grama
Kg	quilograma
m	metro
mg	miligrama
ml	mililitro
mm	milímetro
mm ²	milímetro quadrado
mm ³	milímetro cúbico
“	Polegadas

LISTA DE SÍMBOLOS

$\%$	porcentagem
$<$	menor que
$=$	igual
$>$	maior que
\geq	maior ou igual
\leq	menor ou igual
\pm	mais ou menos

SUMÁRIO

DEDICATÓRIA	6
AGRADECIMENTOS	7
RESUMO	10
ABSTRACT	12
LISTA DE ILUSTRAÇÕES	14
LISTA DE TABELAS	15
LISTA DE GRÁFICOS	16
LISTA DE ABREVIATURAS	17
LISTA DE SIGLAS	19
LISTA DE SÍMBOLOS	20
1 INTRODUÇÃO	23
1.1 Etiologia	24
1.2 Fisiopatologia	25
1.3 Tratamento	27
1.4 Diagnóstico	29
1.4.1 Princípios Da Reserva Fracionada De Fluxo (FFR)	31
2 HIPÓTESE	35
3 OBJETIVOS	36
3.1 Objetivo Primário	36
3.2 Objetivos Secundários	36
4 MÉTODOS	36
4.1 População E Dinâmica Do Estudo	36
4.2 Angiografia Renal	38
4.3 Medidas Pressóricas E Hiperemia	39
4.4 Angioplastia	42
4.5 Definições De Sucesso Do Procedimento	44

5 METODOLOGIA ESTATÍSTICA.....	44
6 RESULTADOS.....	44
6.1 População Do Estudo	44
6.2 Dados Angiográficos E Avaliação Funcional	45
6.3 Indução De Hiperemia Máxima	46
6.4 Angioplastia	47
6.5 Comparação Entre Os Dados Hemodinâmicos Antes E Após A Intervenção..	47
6.6 Seguimento Clínico E Laboratorial	48
6.7 Correlações Entre Os Dados Angiográficos E Hemodinâmicos	51
7 DISCUSSÃO	53
7.1 Considerações Gerais	53
7.2 Classificação Angiográfica Das Estenoses E Correlação Com Parâmetros Hemodinâmicos	54
7.3 Revascularização Em Pacientes Com EART.	55
7.4 Revascularização Guiada Por Dados Funcionais.	57
8 LIMITAÇÕES	63
9 CONCLUSÃO	64
10 REFERÊNCIAS.....	65
11 APÊNDICE.....	77
11.1 Atividade Científica Relacionada Ao Desenvolvimento Da Tese	77
12 ANEXOS	78

1 INTRODUÇÃO

O transplante renal (TR) é o tratamento de eleição para os pacientes com doença renal terminal. Desde o seu advento em 1954, a sobrevida do paciente e do enxerto tem apresentado substancial incremento em decorrência dos avanços nas técnicas cirúrgicas e na terapia imunossupressora associada¹. Publicados em 2017, dados do *United States Renal Data System* (USRDS) demonstram que a probabilidade de sobrevida do enxerto em 01 ano foi de 93% para doadores falecidos e de 97% para doadores vivos².

Quando comparado à terapia de substituição renal (hemodiálise ou diálise peritoneal), o TR apresenta-se altamente custo-efetivo e associa-se a maiores taxas de sobrevida e a melhores resultados nos indicadores de qualidade de vida.^{3,4,5} Segundo a Associação Brasileira de Transplantes de Órgãos (ABTO) foram realizados entre Janeiro e Dezembro de 2017, 5929 transplantes renais em nosso País, um aumento de 7,5% em relação ao ano anterior.⁶

A principal complicação associada ao TR é a falência prematura do aloenxerto, resultante principalmente de causas imunológicas, da recorrência da doença renal de base, de toxicidade medicamentosa e de complicações vasculares. Nas últimas duas décadas o desenvolvimento e a expansão no uso de novos e mais potentes agentes imunossupressores, notadamente os inibidores da calcineurina, têm proporcionado uma redução significativa na incidência de rejeição aguda e crônica. Não obstante a menor influência das causas imunológicas, 12 a 20% dos pacientes transplantados desenvolvem ainda complicações vasculares ou extra-vasculares que podem resultar na perda do enxerto e eventualmente na morte do hospedeiro.^{7,8} Dentre as causas vasculares, as mais prevalentes são as fístulas arteriovenosas, os pseudoaneurismas intra ou extra-renais, a trombose venosa ou arterial do enxerto, a estenose da artéria ilíaca ipsilateral e a estenose na artéria do rim transplantado (EART).^{9,10}

A estenose da artéria do rim transplantado (EART) constitui a principal complicação vascular associada ao transplante renal, responsável por ao menos 75% dos casos. Embora frequentemente assintomática e subdiagnosticada, é responsável por 1 a 5% dos casos de hipertensão resistente nessa população. Desde a primeira descrição no *New England Journal of Medicine* em 1966,¹¹ a EART

tem sido progressivamente reportada e atualmente é reconhecida como uma das principais causas de falência precoce do enxerto bem como de morte prematura do receptor. O reconhecimento e tratamento precoces desta condição são fundamentais por tratar-se de patologia potencialmente curável, onde o sucesso do tratamento está diretamente relacionado à prevenção do desenvolvimento de nefropatia parenquimatosa permanente.

A EART tem prevalência amplamente variável na literatura, de 1 a 23%,^{12,13} em decorrência de fatores diversos: a expansão na utilização de métodos diagnósticos não-invasivos (ultrassom com *doppler*, angiotomografia e angioressonância magnética) como ferramentas de *screening*, o emprego de diferentes técnicas de anastomose e preservação do enxerto e a ausência de clara padronização dos critérios diagnósticos, sobretudo quanto à definição de doença hemodinamicamente significativa. Em nossa instituição, Lopes et al. reportaram taxa de EART de 1,63% dentre 676 pacientes acompanhados entre 1985 e 1994.¹⁴

Quando presentes, os achados clínicos sugestivos de estenose da artéria do enxerto renal são: hipertensão arterial severa e refratária ao tratamento medicamentoso, presença de sopro audível na fossa ilíaca ou inexplicável disfunção do enxerto, manifesta pelo aumento progressivo dos marcadores séricos de injúria renal. Retenção hídrica com edema periférico e congestão pulmonar, crise hipertensiva e edema agudo de pulmão recorrente (*flash pulmonar edema* - Síndrome de Pickering) apresentam-se como manifestações clínicas menos comuns.

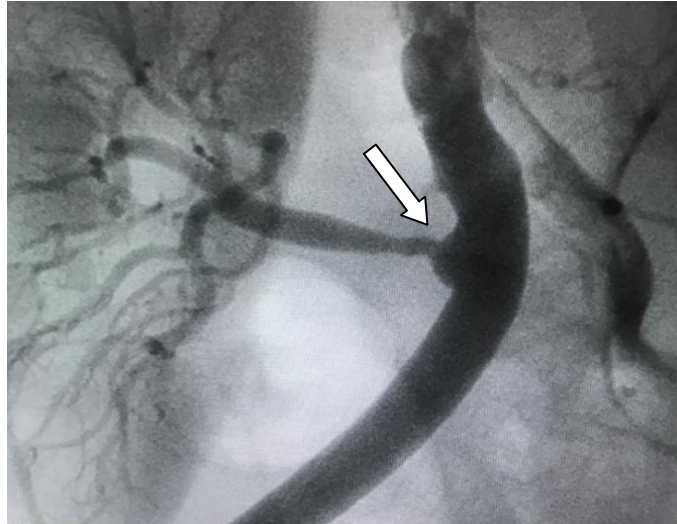
1.1 ETIOLOGIA

A EART ocorre mais comumente entre o terceiro mês e o segundo ano após o transplante e tem etiologia multifatorial, que varia na dependência da localização e do tempo de evolução.

A técnica de anastomose mais utilizada nos transplantes renais é a término-lateral, com implante do enxerto na artéria ilíaca comum ou externa em virtude de facilidade técnica e velocidade de execução. As estenoses ocorrem mais frequentemente adjacentes ao sítio de anastomose e ocasionalmente podem envolver múltiplos segmentos vasculares ou apresentar-se como doença difusa. Estenoses no local da anastomose são comumente decorrentes de trauma cirúrgico

durante a captação, clampeamento ou sutura do enxerto, que resulta em dissecções, hiperplasia intimal e estreitamento do lúmen vascular. Estas obstruções ocorrem precocemente, no primeiro ano após o transplante (figura 1).^{15,16}

Figura 1: Angiografia arterial demonstrando estenose em anastomose de enxerto arterial renal (seta).



Fonte: Produção do autor.

Estenoses de evolução mais precoce também podem resultar de acotovelamentos (kinks) arteriais, mais prevalentes com enxertos renais direitos, onde a artéria é habitualmente mais extensa que a veia adjacente. Adicionalmente, anastomoses término-terminais podem causar fluxo turbulento e distúrbios hemodinâmicos que seriam responsáveis pelo desenvolvimento de lesões obstrutivas, embora a evidência desta correlação seja ainda conflitante.

Estenoses com desenvolvimento mais tardio refletem doença aterosclerótica e associam-se aos fatores tradicionais de risco cardiovascular. Fatores outros também têm sido implicados na gênese de estenoses de instalação mais tardia, como a utilização de enxertos de doadores falecidos (devido, sobretudo, ao maior tempo de isquemia a que são expostos), rejeição crônica, infecção por citomegalovírus e toxicidade por ciclosporina.

1.2 FISIOPATOLOGIA

A patogênese da EART não é completamente elucidada. A hipertensão renovascular consequente à restrição crônica à perfusão do enxerto seria a contrapartida clínica do modelo experimental classicamente descrito como um rim,

um clipe (1R-1C) por Goldblatt em 1934, onde um clipe é aplicado à artéria renal enquanto o rim contra-lateral é removido.¹⁷ Neste modelo, a hipoperfusão do rim único funcionante em suas fases iniciais resulta em ativação primária do sistema renina-angiotensina-aldosterona (fenômeno de Goldblatt) e secundária do sistema nervoso simpático (uma vez que, no caso dos enxertos, tratam-se de órgãos denervados) com decorrentes vasoconstrição, secreção de renina e aldosterona, retenção de sódio e água, remodelamento vascular e desenvolvimento de hipertensão.

O aumento na produção de renina está associado à ativação de barorreceptores presentes nas arteríolas aferentes (local de síntese e armazenamento). Uma vez que a pressão de perfusão renal se reduza a níveis inferiores a 80-90 mmHg, ocorrerá aumento na secreção de renina determinando retenção de sódio e expansão do volume extracelular. Esta expansão volêmica e subsequente elevação na pressão arterial sistêmica elevam a pressão de perfusão no enxerto e progressivamente inibem a ativação do sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA). Deste modo, tem-se um novo estado de equilíbrio onde a hipertensão é determinada principalmente pela volemia e a atividade de renina plasmática pode ser normal ou eventualmente reduzida.

Em estenoses em rins nativos, a resistência pós-glomerular é usualmente elevada objetivando manter níveis adequados de pressão intra-capilar, apesar da redução na pressão de perfusão. Deste modo a taxa de filtração glomerular (TFG) pode ser normal ou discretamente reduzida.

Em modelos experimentais em animais, a remoção precoce do clipe arterial restaurando a perfusão renal antes do desenvolvimento de injúria isquêmica permanente, prontamente alivia a vasoconstrição pós-glomerular e estabelece aumento no débito urinário, na natriurese e eventualmente, redução nos níveis pressóricos. Do mesmo modo, a restauração da perfusão renal em seres humanos mediante a revascularização percutânea do segmento estenótico atua, quando efetuada precocemente, no controle da hipertensão sistêmica e na prevenção do desenvolvimento de nefropatia crônica e irreversível¹⁸.

1.3 TRATAMENTO

Ainda que a paucidade de estudos randomizados reflita a falta de consenso quanto ao tratamento ideal, pacientes estáveis e sem evidência de prejuízo à perfusão do enxerto têm sido historicamente conduzidos de modo conservador, enquanto aqueles que se apresentam com hipertensão refratária e/ou deterioração da função renal durante o seguimento clínico (na ausência de outras causas como rejeição crônica, toxicidade por agentes imunossupressores, obstrução ureteral e infecção) são submetidos à reconstrução cirúrgica ou tratamento percutâneo.^{12,18,19} Fatores como a morfologia, a localização, a distribuição anatômica das estenoses e a experiência da instituição influenciam diretamente na seleção do tipo de tratamento.

A angioplastia com implante de stents metálicos apresenta-se atualmente como a modalidade de revascularização de escolha com taxas de sucesso técnico superiores a 90% e uma incidência de reestenose inferior a 10% (sobretudo em virtude do elevado diâmetro luminal vascular e, possivelmente, da terapia imunossupressora associada).^{13,21,22} Apesar de que os dados sobre os efeitos tardios deste método sejam escassos e derivados primariamente de estudos não-controlados e à ausência de consenso quanto às definições de sucesso técnico e clínico do procedimento (tabelas 1 e 2), a ATC tem-se mostrado eficaz quanto à melhora da função renal e o controle da hipertensão no seguimento precoce destes pacientes¹³. Mais recentemente a utilização de stents eluidores de fármacos em pacientes com menores diâmetros vasculares (<5,0 mm) e consequente maior risco de reestenose, tem apresentado resultados promissores quanto à redução nas taxas de reestenose binária.²³

Tabela 1: Diferentes definições de sucesso técnico

Referências	Definição de sucesso técnico
23	Sucesso imediato do procedimento: restauração da perfuração renal com 0% de estenose residual.
24,25,26	Estenose residual <30% após angioplastia sem dissecção intimal com limitação de fluxo.
27	>50% de redução na estenose e no gradiente pressórico translesional.
28	>50% de redução na estenose à angiografia.
29	Ausência de estenose residual após a revascularização.
30	Estenose residual <20% na ausência de dissecção ou extravasamento.
31	Estenose residual <30% na ausência de dissecção com limitação de fluxo e gradiente pressórico sistólico menor que 10% da pressão sistólica através da lesão.
32	<50% de estenose residual.
9	Gradiente pressórico sistólico \leq 10mmHg. Se não for possível medir o gradiente, estenose residual <50%.

Fonte: Adaptado de A.T Ngo et al. 2015.¹³

Tabela 2: Diferentes definições de sucesso clínico

Referências	Definição de sucesso clínico
24	(a) >15% de redução nos níveis de creatinina sérica. (b) >15% de redução na pressão diastólica média com o mesmo número de anti-hipertensivos prévio à intervenção. (c) >10% de redução na pressão diastólica média com redução no número de anti-hipertensivos.
25	Normalização da pressão arterial ou redução na pressão diastólica >15mmHg e/ou redução no número ou dosagem de anti-hipertensivo. Redução de 15% na creatinina sérica ou modificação menor que 15% na creatinina sérica basal.
27	Em 1 mês: (a) redução >15% na creatinina sérica (b) redução >15% na pressão diastólica média com o mesmo número de anti-hipertensivos. (c) >10% de redução na pressão diastólica média com redução no número de anti-hipertensivos.
9	Redução no número de anti-hipertensivos e/ou redução >27 μ mol/L na creatinina sérica.
32	Melhora >25% nos níveis de creatinina sérica e na taxa de filtração glomerular após 12 semanas do tratamento.
33	Melhora e estabilização da função renal.

Fonte: Adaptado de A.T Ngo et al. 2015.¹³

O tratamento cirúrgico apresenta-se como opção em casos de falência do tratamento percutâneo e na impossibilidade anatômica de emprego desta técnica, como na presença de acotovelamentos e de múltiplas estenoses. Dentre as técnicas possíveis destacam-se a ressecção e revisão da anastomose, interposição de enxerto de veia safena, endarterectomia localizada e excisão/reimplante da artéria renal. As taxas de sucesso e de recorrência de doença têm sido reportadas como

similares ao tratamento percutâneo, todavia o tratamento cirúrgico associa-se à maior morbidade, como injúria ureteral e à taxas de mortalidade acima de 5%.¹⁸

1.4 DIAGNÓSTICO

A angiografia permanece como o padrão-ouro para o diagnóstico da EART, possibilitando a localização e a quantificação das lesões obstrutivas sugeridas pelos métodos não invasivos e possibilitando o adequado planejamento terapêutico. Contudo, a correlação precisa entre a repercussão hemodinâmica e o grau de estenose mensurado permanece sob avaliação, observando-se grande heterogeneidade nos valores utilizados como limiar para a indicação de revascularização, cirúrgica ou percutânea (tabela 3).^{13,24,25}

Publicada em 2014, a *SCAI Expert Consensus Statement for Renal Artery Stenting Appropriate Use* propõe que estenoses em rins nativos angiograficamente maiores que 70% devem ser consideradas como importantes, sem a necessidade de avaliação funcional adicional.³⁴ As diretrizes da Sociedade Europeia de Cardiologia para o diagnóstico e tratamento das doenças arteriais periféricas publicadas em 2017 são as mais recentes que versam sobre a revascularização em artérias renais e classificam como graves as estenoses $\geq 60\%$.³⁵ Este foi o critério utilizado para estenoses em rins transplantados em nosso estudo.

Tabela 3: Critérios Diagnósticos Angiográficos de EART.

Critério Angiográfico	Referências
>50% de redução luminal	24,29,30
>50% de redução luminal ou gradiente sistólico pressórico >10% através da estenose	9,25,26
>50% de redução luminal ou queda pressórica >15 mmHg através de segmento estenótico	36
>60% de redução luminal	31
>70% de redução luminal	37,38,39
>75% de redução luminal	40

Fonte: Adaptado de A.T Ngo et al. 2015.¹³

Em algumas séries, critérios arbitrários baseados em gradientes sistólicos translesionais mensurados com cateteres-guia de menor calibre (4F), têm sido utilizados em combinação com os dados angiográficos para selecionar os candidatos à revascularização (tabela 3).^{9,25,26,36} Entretanto os gradientes translesionais são fortemente influenciados pela pressão arterial sistêmica e a obstrução parcial ao fluxo determinada pelo próprio cateter utilizado tem sido associada a aumentos artefatuais nos gradientes medidos, limitando assim a acurácia desta técnica. Não há outros métodos disponíveis que permitam determinar o real impacto hemodinâmico das lesões obstrutivas no fluxo do enxerto renal e a sua correlação com eventos clínicos.

O desenvolvimento de transdutores de pressão miniaturizados, acoplados à extremidade distal dos fios-guia de 0,014 polegadas (*pressure-wires*), amplamente utilizados em intervenções coronárias, permitiu a mensuração de gradientes pressóricos através das estenoses com mínima influência e elevado grau de acurácia, bem como a concepção e a validação de índices como a reserva fracionada de fluxo (FFR, do inglês: *fractional flow reserve*). Este método utiliza a relação entre as pressões distal e proximal às lesões coronárias, sob indução farmacológica de hiperemia máxima, objetivando determinar a sua significância funcional.^{41,42,43} O postulado que possibilita à FFR estimar fluxo à partir de um gradiente pressórico fundamenta-se na lei de Ohm, onde sob fluxo hiperêmico máximo a resistência vascular é assumidamente mínima e constante, e a relação entre a pressão de perfusão distal e o fluxo sanguíneo torna-se linear.

A reserva fracionada de fluxo (FFR) constitui hoje o método de eleição para a avaliação da repercussão hemodinâmica das estenoses epicárdicas em pacientes com doença arterial coronária. Trata-se de método de fácil execução, com elevadas reprodutibilidade e resolução espacial e que independe de variáveis hemodinâmicas como a pressão arterial e a frequência cardíaca. De modo complementar, possui um valor normal inequívoco, um valor de referência (limiar) bem definido, uma zona cinzenta limitada (0,75-0,8) e incorpora a contribuição da circulação colateral à perfusão miocárdica. Através do FFR pode-se distinguir com elevado grau de acurácia se a estenose sob análise determina ou não isquemia. Sua utilização na seleção de pacientes candidatos à revascularização associa-se à importante redução na incidência de eventos cardiovasculares e de custos.^{44,45,46,47}

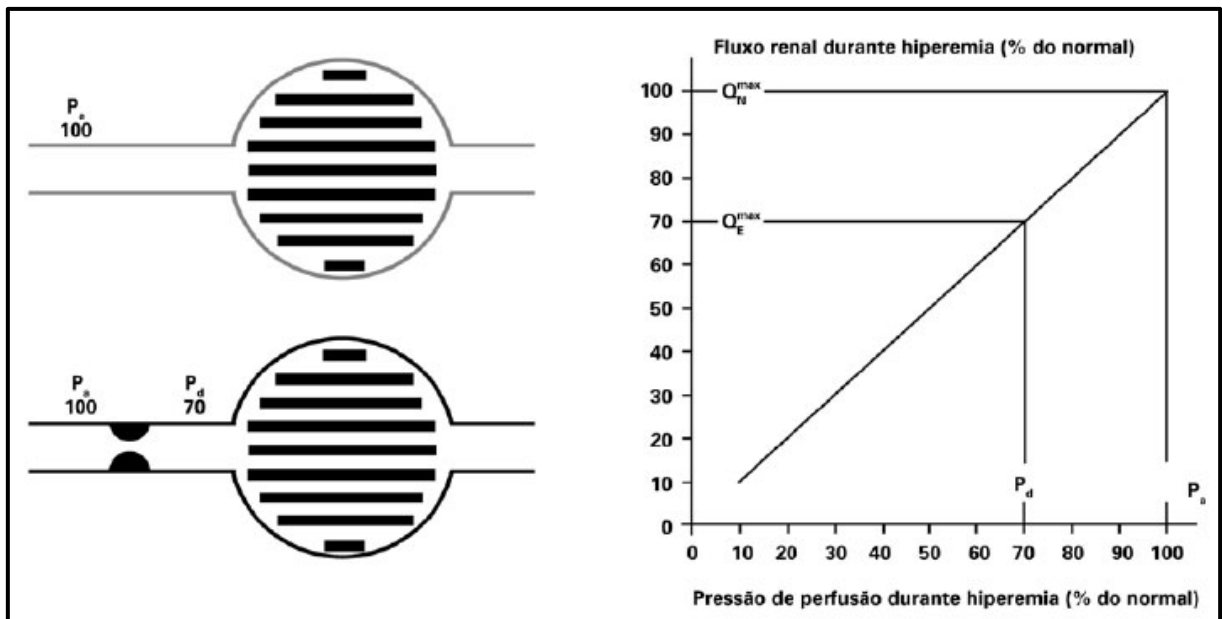
1.4.1 PRINCÍPIOS DA RESERVA FRACIONADA DE FLUXO (FFR)

Inicialmente descrita para avaliação funcional de estenoses na circulação coronária, define-se a FFR como a relação entre o fluxo sanguíneo máximo adquirido em um território miocárdico na presença de uma estenose e o fluxo máximo adquirido no mesmo território na ausência desta estenose. De outro modo, pode-se dizer que a FFR traduz o fluxo sanguíneo máximo na presença de uma estenose como uma fração do fluxo sanguíneo máximo normal.

A presença de estenose em um segmento vascular determina o desenvolvimento de um gradiente pressórico translesional. Este gradiente aumenta de modo diretamente proporcional ao aumento do fluxo sanguíneo e será máximo na vigência de máxima vasodilatação (hiperemia máxima).

Genericamente pode afirmar-se que o fluxo (Q_{normal}) sanguíneo miocárdico normal = $(P_a - P_v)/R$, onde P_a : pressão aórtica, P_v : pressão venosa central média e R : resistência vascular (somatório das resistências dos vasos epicárdicos e da microcirculação). Na presença de uma estenose, tem-se que o fluxo ($Q_{estenose}$) = $P_d - P_v/R$, onde P_d =pressão distal à estenose (figura 3). Se o leito vascular apresenta-se sob dilatação máxima, a resistência vascular (R) é mínima e constante. Nesta condição a relação entre a pressão e o fluxo é contínua e linear (figura 2).

Figura 2: Fundamentos de reserva fracionada de fluxo (FFR). Na ausência de estenose, a pressão de perfusão determina o fluxo máximo (100%) normal do parênquima renal ($P_a = P_d$).



Fonte: Adaptado de Pijls and De Bruyne, 1998.¹⁰⁷

No caso de estenose responsável por um gradiente de 30 mmHg durante hiperemia máxima, a pressão de perfusão distal cairá para 70 mmHg. Como a relação entre fluxo e pressão é linear durante a hiperemia máxima (gráfico inserido na figura 2), o fluxo renal irá atingir apenas 70% de seu valor normal. P_a = pressão de perfusão; P_d = pressão distal.

A FFR é definida pela relação dos fluxos sanguíneos hiperêmicos na presença de estenose ($Q_{max\ estenose} = P_d - P_v / R$) e em sua ausência ($Q_{max\ normal} = P_a - P_v / R$). Deste modo tem-se que a FFR seria $Q_{máx\ estenose} / Q_{máx\ normal} = P_d - P_v / P_a - P_v$. Como a P_v é habitualmente muito menor que P_a e P_d e com valor absoluto próximo a zero, esta equação pode ser simplificada como: $FFR = P_d / P_a$ (figura 3, equação hidráulica). Esta equação nos sugere que em uma artéria isenta de estenose o valor de FFR será igual a 1.

Figura 3: Correlações entre fluxo (Q), resistência (R) e Pressão (P). Equação Hidráulica.

$$\begin{aligned}
 &\text{Pressão } (\Delta P) = \text{Fluxo } (Q) \times \text{Resistência } (R) \\
 &Q = \Delta P / R \\
 \\
 &\text{FFR}_{\text{mio}} = \frac{Q_{\text{Estenose}}}{Q_{\text{Normal}}} = \frac{(P_d - P_y) / R_{\text{mio}}}{(P_A - P_y) / R_{\text{mio}}} = \frac{P_d}{P_A}
 \end{aligned}$$

Equação hidráulica

Fonte: Adaptado de Pijls and De Bruyne, 1998.¹⁰⁷

Uma vez que a P_a pode ser facilmente obtida à partir da extremidade distal do cateter-guia utilizado nos procedimentos intervencionistas e a P_d , à partir dos transdutores pressóricos presentes na extremidade distal dos *pressure-wires* (posicionados distalmente às lesões), a FFR pode ser então obtida através das medidas respectivas destas pressões sob indução farmacológica de hiperemia máxima.

Em estenoses epicárdicas, valores de $\text{FFR} \leq 0,75$ indicam redução $\geq 25\%$ no fluxo coronário quando comparado ao estimado na ausência de obstrução e associam-se à presença de isquemia miocárdica, com acurácia diagnóstica de 93% e valores preditivos positivo e negativo respectivos de 100% e 88%. A reprodutibilidade das mensurações é extremamente alta com coeficiente de variação extremamente baixo.

Na avaliação de estenoses em rins nativos, onde o benefício clínico da terapia de revascularização permanece sob discussão,^{48,49,50} métodos adjuntos à angiografia tradicional baseados em critérios hemodinâmicos também têm sido utilizados para tentar elucidar o grau de redução luminal capaz de determinar prejuízo à perfusão renal.

Analogamente ao observado na doença arterial coronária, o emprego dos *pressure-wires* na avaliação funcional das estenoses no leito renovascular tem possibilitado a medida de gradientes pressóricos translesionais (sistólico e médio), e a relação entre as pressões distal e proximal às estenoses em artérias renais (denominada P_d/P_a basal ou em repouso) com maior acurácia e menor risco

quando em comparação aos cateteres angiográficos previamente empregados. Colyer et al. reportaram que a utilização de cateteres 4F superestima de modo significativo a severidade das estenoses em artérias renais uma vez que estes cateteres ocupam em média 24% do diâmetro da artéria renal enquanto os *pressure-wires* tradicionais ocupam apenas 6%.⁵¹

Em 2006, De Bruyne et al.⁵² utilizaram um modelo experimental onde um cateter-balão era progressivamente insuflado em artérias renais previamente angioplastadas com stent, objetivando induzir gradientes pressóricos controlados entre a aorta e a artéria renal distal. A magnitude destes gradientes (mensurados com *pressure-wires*) era então correlacionada com os níveis séricos de renina coletada na veia renal adjacente, utilizada como marcador de isquemia renal. Demonstrou-se que a relação Pd/Pa basal $\leq 0,9$ associava-se a aumento significativo na concentração plasmática de renina, adquirindo valor máximo na presença de Pd/Pa $< 0,5$ ($346 \pm 145\%$, $p=0,006$). Os níveis de renina retornaram aos valores basais após a desinsuflação dos balões. Importante citar que foi observada uma grande variação nos gradientes pressóricos medidos para cada valor de Pd/Pa (por exemplo, a presença de Pd/Pa de 0,8 associou-se a gradientes sistólicos de 10 até 75 mmHg), sugerindo que a utilização isolada dos gradientes pressóricos basais teria valor limitado na avaliação funcional das lesões^{53,54}.

Diversos estudos têm demonstrado a existência de reserva vasodilatadora também na microvasculatura renal e que esta é fundamental na manutenção da autoregulação do fluxo sanguíneo. Novamente, de modo análogo ao observado na circulação coronária, a mensuração de gradientes translesionais sob indução farmacológica de hiperemia máxima apresenta maior acurácia em estimar a significância das estenoses arteriais quando comparadas aos gradientes basais.^{55,56} A relação Pd/Pa sob hiperemia máxima (FFR renal ou rFFR) também tem sido utilizada na identificação de pacientes com potencial benefício da terapia de revascularização.^{55,56,57}

Agentes farmacológicos com mecanismos de ação variados têm sido empregados na indução hiperêmica em rins nativos, mais comumente a papaverina, a dopamina, a acetilcolina e o fenoldopam.⁵⁸ A papaverina é um agente vasodilatador endotélio-independente que atua tanto na macro quanto na

microcirculação. Tem por mecanismo de ação o bloqueio da síntese de monofosfato de adenosina cíclica, limitando o influxo celular de cálcio e promovendo assim o seu efeito. Em função de sua meia-vida muito curta (aproximadamente 40 segundos) tem sido utilizada apenas sob administração intra-arterial. Na avaliação funcional em estenoses de rins nativos, há evidência que a utilização de doses incrementais de papaverina determina aumento progressivo no gradiente pressórico translesional, com valores máximos adquiridos entre 24 e 32 mg⁵⁹. A adenosina, fármaco mais utilizado na avaliação fisiológica coronariana, apresenta ação vasoconstrictora nas arteríolas aferentes renais, podendo determinar redução nas taxas de filtração glomerular não sendo, portanto, utilizada na avaliação de doença renovascular.

Em análise que comparou gradientes pressóricos translesionais basais e após indução hiperêmica com 30mg de papaverina em 55 pacientes com estenose em artéria renal (quantificadas visualmente entre 50 e 90%), Kapoor e colaboradores demonstraram que a produção de renina mensurada diretamente na veia renal ipsilateral foi significativamente superior em condições hiperêmicas quando comparadas às medidas basais (20 ± 14 mmHg vs. $9,0 \pm 13$ mmHg, $p < 0,001$). Também se observou aumento importante (120%) dos níveis de renina na presença de gradiente sistólico hiperêmico ≥ 21 mmHg ou $FFR \leq 0,9$, sugerindo que estes parâmetros fundamentados na resposta fisiopatológica às obstruções arteriais poderiam ser utilizados como limiares para identificação de estenoses hemodinamicamente significativas.⁶⁰ Estes foram os parâmetros fisiológicos adotados como referência para estenoses em rins transplantados em nosso estudo.

Não há dados na literatura sobre a aplicação da reserva fracionada de fluxo na avaliação funcional das estenoses em artérias de rins transplantados, tampouco do potencial benefício deste método em predizer a eficácia do tratamento neste grupo específico de pacientes.

2 HIPÓTESE

A hipótese do estudo é que a avaliação funcional da EART com FFR após hiperemia máxima é factível, obedecendo aos mesmos critérios de gravidade/isquemia utilizados para artéria renal nativa.

3 OBJETIVOS

3.1 OBJETIVO PRIMÁRIO

Descrever um protocolo original de avaliação funcional com FFR da EART angiograficamente severa, comparando valores pré-tratamento (isquêmicos) e o pós-tratamento (não isquêmico).

3.2 OBJETIVOS SECUNDÁRIOS

Avaliar as correlações entre os dados do FFR pré-intervenção comparados às medidas angiográficas (diâmetro luminal mínimo) e outros parâmetros hemodinâmicos: a relação entre as pressões distal e proximal à estenose em repouso (Pd/Pa) e os gradientes translesionais sistólico e médio sob estímulo hiperêmico (GSH e GMH), previamente validados e utilizados na determinação da repercussão funcional das estenoses em rins nativos.

4 MÉTODOS

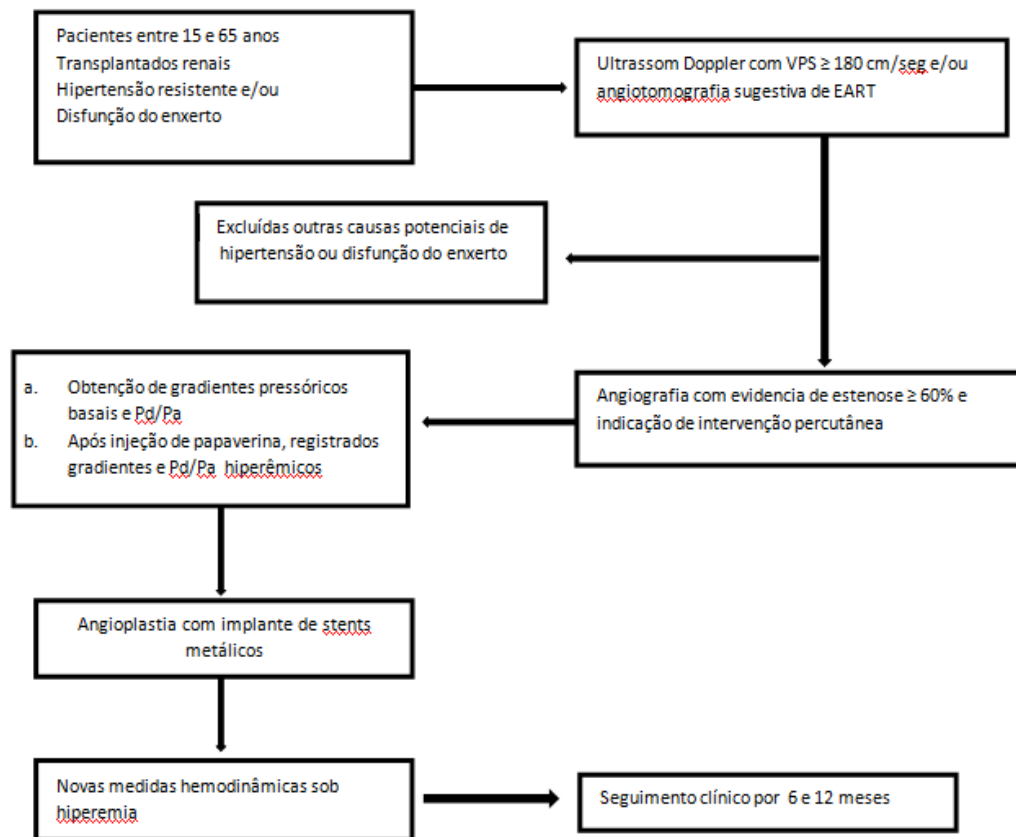
4.1 POPULAÇÃO E DINÂMICA DO ESTUDO

Foram analisados todos os pacientes com idade entre 15 e 65 anos, diagnóstico prévio de hipertensão arterial resistente e/ou disfunção do enxerto e avaliação não-invasiva sugestiva de EART (evidência de velocidade de pico sistólico >180 cm/seg ao ultrassom Doppler ou estenose quantificada como $\geq 60\%$ à angiotomografia) admitidos no setor de Cardiologia Intervencionista do Hospital São Paulo (Escola Paulista de Medicina da Universidade Federal de São Paulo – UNIFESP/EPM) para a realização de angiografia renal diagnóstica sob intenção de tratamento. O estudo foi prospectivo e realizado em centro único (Hospital São Paulo-UNIFESP/EPM). Foram analisados inicialmente 73 pacientes submetidos à angiografia sendo incluídos 10 pacientes consecutivos que apresentavam estenoses consideradas angiograficamente severas à estimativa visual ($\geq 60\%$)³⁵ e anatomia favorável ao tratamento intervencionista.

O protocolo do estudo foi devidamente aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa (parecer no 51.518-CEP/UNIFESP). Todos os pacientes ou seus representantes legais foram informados sobre os objetivos e os riscos dos procedimentos relacionados ao estudo e assinaram o Termo de Consentimento Livre

e Esclarecido (TCLE) previamente ao procedimento diagnóstico. A figura 4 sintetiza o protocolo do estudo.

Figura 4: Fluxograma demonstrando o protocolo do estudo. VPS= Velocidade de Pico Sistólico.



Fonte: Produção do autor.

Foram obtidos dados demográficos, antropométricos (idade, sexo, altura, peso e índice de massa corpórea) e relativos às comorbidades, tempo de hemodiálise, tipo de enxerto (doador vivo ou cadavérico), tempo de transplante e terapia medicamentosa associada (com destaque para a classe e o número de fármacos anti-hipertensivos). De forma exploratória, nesta pequena amostra, os níveis séricos de creatinina e a pressão arterial sistêmica, antes do tratamento e no seguimento ambulatorial de 6 e 12 meses, bem como o número de agentes anti-hipertensivos em uso durante este intervalo também foram registrados. A estimativa da taxa de filtração glomerular foi calculada através da fórmula de CKD-EPI.⁶¹ Todos os pacientes foram acompanhados no ambulatório de transplante renal do departamento de nefrologia do Hospital São Paulo (Escola Paulista de Medicina da Universidade Federal de São Paulo – UNIFESP/EPM).

Hipertensão arterial resistente foi definida pela presença de níveis pressóricos randomicamente mensurados superiores a 140/90 mmHg, sob uso de três fármacos anti-hipertensivos em posologia otimizada (sendo um deles diurético tiazídico) ou a utilização de quatro fármacos (um tiazídico) em posologia otimizada, independente dos níveis pressóricos⁶². Definiu-se disfunção do enxerto como uma elevação superior a 50% nos níveis da creatinina sérica basal.⁶³

Todos os pacientes foram admitidos com no mínimo 12 horas de antecedência ao procedimento e submetidos à hidratação endovenosa com solução salina na dose de 1ml/Kg/h nas 12 horas precedentes e posteriores ao procedimento e pré-medicados com dose inicial de 300 mg de ácido acetilsalicílico (AAS) e 300 mg de clopidogrel.

4.2 ANGIOGRAFIA RENAL

As angiografias foram realizadas exclusivamente por via de acesso femoral ipsilateral ao enxerto, utilizando-se técnica rotacional com reconstrução tridimensional.⁶⁴ Os exames foram realizados em aparelho Philips Allura FD10 (*flat panel*).

Após a determinação da posição do isocentro do paciente em projeções pósterio-anterior e lateral-esquerda a 90 graus, foram automaticamente obtidas as posições inicial e final de rotação do arco, em ângulo de 90 graus a -90 graus (180 graus), com aquisição de 120 imagens durante 4,1 segundos. Por protocolo foram infundidos 40 ml de contraste Hexabrix® 320 mg/ml, sem diluição, utilizando-se bomba de infusão automática Medrad® V Plus, com velocidade de infusão de 10 ml/segundo e *delay* de 1,5 segundo. As imagens foram então processadas através do software Philips Allure 3D-RA, obtendo-se as reconstruções tridimensionais. Foram classificadas como graves as estenoses quantificadas visualmente como $\geq 60\%$ por dois intervencionistas experientes (figura 5). Foram classificadas como estenoses ostiais, aquelas lesões com extensão \leq a 5,0 mm desde a anastomose arterial e como segmentares, aquelas lesões com extensão maior que 10 mm.

Figura 5: Angiografia demonstrando EART (A) e reconstrução angiográfica tridimensional em mesmo vaso.



Fonte: Produção do autor.

Análise quantitativa computadorizada da severidade das estenoses foi realizada *off-line* por analista experiente sem conhecimento dos dados hemodinâmicos e de estimativa visual. O cateter-guia preenchido por contraste foi utilizado como referência para a calibração. O diâmetro luminal mínimo (DLM) foi mensurado no segmento com redução luminal mais importante e o diâmetro de referência (Dref) no segmento vascular vizinho e isento de doença significativa. Nas lesões ostiais, o segmento vascular distal à estenose e mais próximo do normal foi utilizado como referência. O diâmetro percentual de estenose (D%) foi calculado através da seguinte equação: $D\% = 1 - (DLM/Dref) \times 100$.⁶⁵ Angiografia de controle por técnica rotacional foi repetida após o tratamento percutâneo em todos os pacientes.

4.3 MEDIDAS PRESSÓRICAS E HIPEREMIA

Cateterização seletiva dos enxertos renais foi obtida com cateteres-guia de 6 ou 7F sem orifícios laterais. Após a realização de angiografia diagnóstica, foi administrada heparina não-fracionada (60 unidades/Kg) por via endovenosa em todos os pacientes. O fio-guia utilizado para as medidas pressóricas invasivas (Pressure Wire Certus Hydrophilic® Radi Medical Systems AB Inc., Uppsala, Suécia) possui um sensor específico localizado a 3 cm de sua ponta, tem 0,014 polegada de diâmetro (0,36 mm) e ponta macia com cobertura hidrofílica, semelhante aos fios utilizados rotineiramente nas intervenções em artérias coronárias. Esse fio-guia é

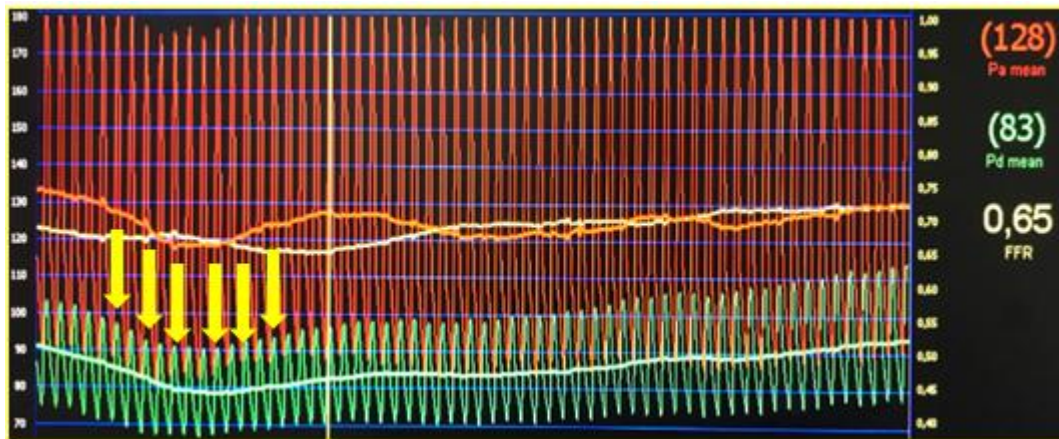
conectado a um monitor, que após a conversão do sinal pressórico em sinal elétrico, apresenta diretamente os resultados, permitindo leitura e salvamento dos dados em poucos segundos. Após a calibração e a subsequente equalização entre as pressões aórtica (cateter-guia) e proximal à estenose (*pressure-wire*), o transdutor pressórico do fio-guia 0,014" foi posicionado após a estenose e foram obtidas então medidas pressóricas simultâneas na aorta (Pa), à partir da extremidade distal do cateter-guia, e distal às lesões (Pd, obtida com o *pressure-wire*). Sequencialmente, foram registrados os gradientes pressóricos sistólico e médio e a relação Pd/Pa basais (calculada como a relação entre as pressões média distal e proximal à estenose).

Em seguida foram administrados através do cateter-guia, 30 mg do agente vasodilatador papaverina, diluídos em 8 ml de solução salina, para a indução de hiperemia.^{58,59,60} Foram utilizadas solução salina não heparinizada e contraste de baixa osmolaridade para evitar a precipitação da papaverina.

Com o cateter-guia desacoplado da artéria do enxerto (para prevenção de *damping* pressórico), foram registrados então os gradientes sistólico e médio hiperêmicos (GSH e GMH, respectivamente), calculados como os gradientes sistólico e médio máximos entre a pressão na aorta e a pressão distal à estenose, $Pa - Pd$, sob estímulo hiperêmico) e a FFR (definida pela relação das pressões médias distal e proximal à estenose, Pd/Pa , durante o pico da hiperemia). Estes registros foram obtidos por no mínimo 60 segundos após a indução hiperêmica e por não menos que 15-20 batimentos cardíacos (figura 7).

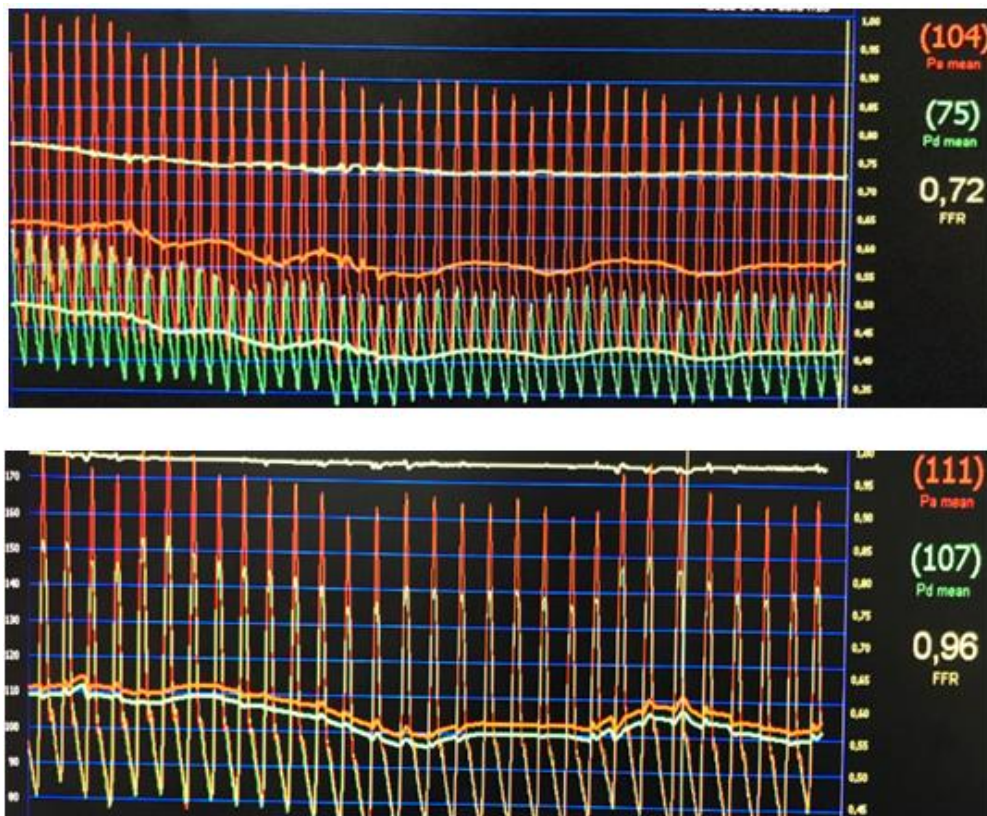
Após o tratamento percutâneo das estenoses, foram novamente obtidos os registros pressóricos sob hiperemia máxima, de modo similar ao previamente descrito. Todos os dados hemodinâmicos foram registrados através do sistema de medição RadiAnalyzer Xpress® (Radi Medical Systems Uppsala, Sweden) (figuras 7 e 8).

Figura 6: Exemplo de curvas pressóricas obtidas simultaneamente na aorta (em vermelho: Pa) e distal à estenose (em verde: Pd). Observa-se redução da Pd após a administração intra-arterial de papaverina (setas).



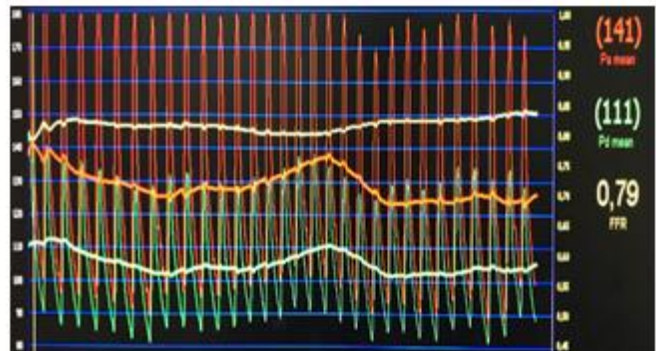
Fonte: Produção do autor.

Figura 7: Exemplo de curvas pressóricas obtidas simultaneamente na aorta (vermelho: Pa) e distal à estenose (em verde: Pd) após a administração intra-arterial de papaverina (hiperemia máxima) com valores de FFR antes (acima) e após o tratamento percutâneo.



Fonte: Produção do autor.

Figura 8: Sistema de medição RadiAnalyzer Xpress. Exemplo de curvas pressóricas obtidas simultaneamente na aorta (vermelho: Pa) e distal à estenose (verde: Pd) após a administração intra-arterial de papaverina (hiperemia máxima) com valor de FFR: 0,79.



Fonte: Produção do autor.

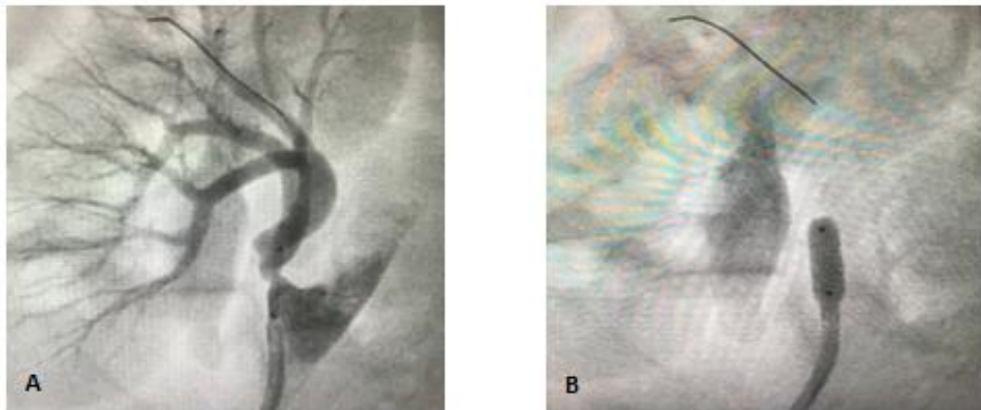
4.4 ANGIOPLASTIA

Angioplastia com implante de stents metálicos convencionais balão-expansíveis foi efetuada em todos os pacientes sob técnica tradicional. Foram utilizados os dispositivos Dynamic renal® (Biotronik, Berlin, Alemanha), Racer Rx® (Medtronic, Irlanda) e Liberté® (Boston Scientific, Estados Unidos). A necessidade de pré ou pós dilatação com balão permaneceu a critério do operador. Na totalidade dos casos o stent foi posicionado utilizando-se o próprio *pressure-wire* como fio-guia.

Ao final do procedimento, hemostasia foi obtida por compressão manual no sítio de punção em todos os casos com recomendação para repouso absoluto no leito por intervalo mínimo de 4 horas.

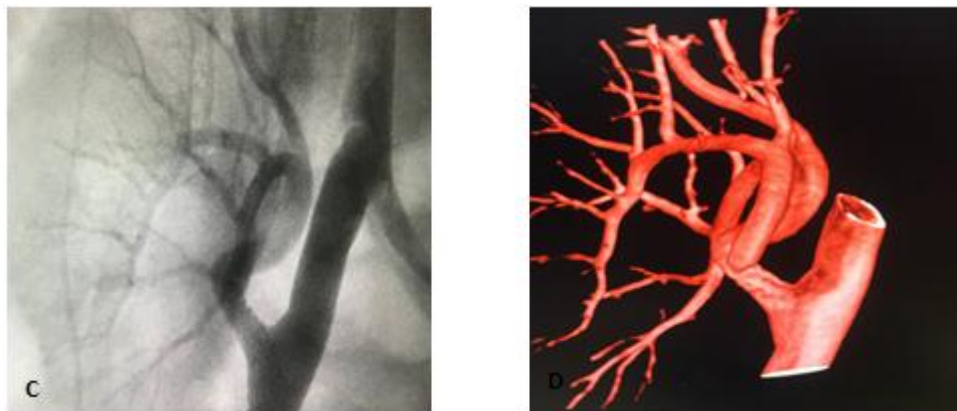
Todos os pacientes foram orientados a manter a dupla terapia antiagregante plaquetária com 100mg/dia de AAS e 75 mg/dia de clopidogrel por no mínimo 30 dias, acompanhada por uso de AAS por tempo indefinido.

Figura 9: A e B: angiografias renais demonstrando posicionamento e implante de stent em estenose acentuada no terço proximal de enxerto de artéria renal.



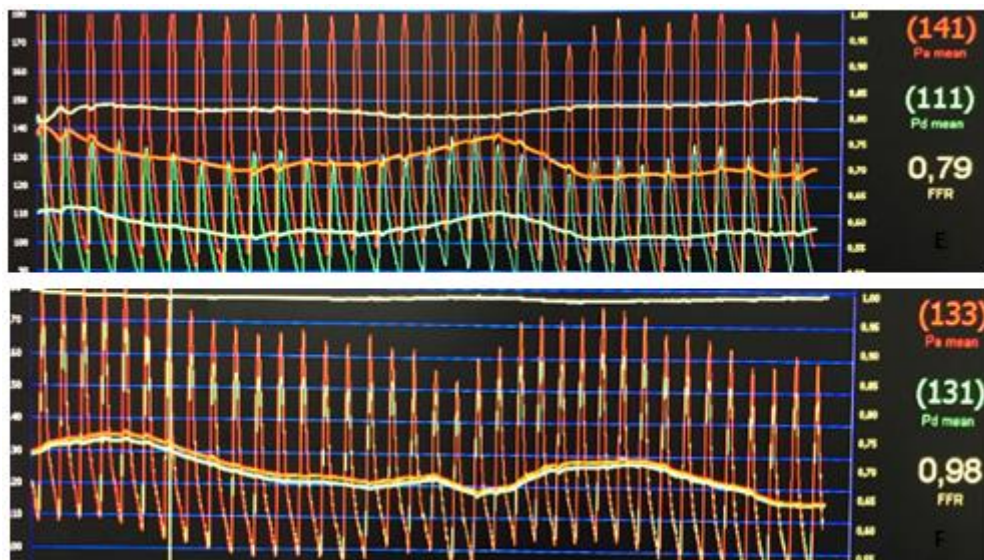
Fonte: Produção do autor.

Figura 10: C e D: angiografia e reconstrução tridimensional demonstrando sucesso do procedimento.



Fonte: Produção do autor.

Figura 11: E e F: Curvas pressóricas antes e após o tratamento percutâneo da estenose em enxerto renal.



Fonte: Produção do autor.

4.5 DEFINIÇÕES DE SUCESSO DO PROCEDIMENTO

Sucesso angiográfico foi definido pela resolução da lesão-alvo após a intervenção (presença de estenose residual <30%) na ausência de complicação maior.

Antes do procedimento e no seguimento ambulatorial após 6 e 12 meses da intervenção, foram obtidos os valores de pressão arterial sistêmica e dosados os níveis de creatinina sérica. O número de agentes anti-hipertensivos em uso foi também registrado. Os pacientes foram encorajados a não modificar suas medicações anti-hipertensivas salvo sob orientação de médico assistente. Todos os pacientes compareceram às consultas agendadas.

5 METODOLOGIA ESTATÍSTICA

Os dados foram inicialmente analisados descritivamente. As variáveis categóricas foram apresentadas como frequências absolutas e relativas, enquanto as variáveis numéricas foram expressas como medidas-resumo (média, desvio-padrão e intervalo interquartil).

O teste t de Student para amostras pareadas foi empregado para a realização de comparação de médias entre dois momentos distintos. Para a comparação de médias em três momentos distintos foi utilizada a análise de variância (ANOVA) com medidas repetidas. A distribuição normal dos dados foi verificada através do teste de Kolmogorov-Smirnov. Quando verificadas diferenças nas médias com a ANOVA com medidas repetidas, foram utilizados os contrastes com correção de Bonferroni para identificar os momentos que apresentaram tais diferenças. A associação linear entre duas variáveis numéricas foi avaliada utilizando-se o coeficiente de correlação de Pearson.

Para todos os testes estatísticos foi adotado um nível de significância de 5%. As análises estatísticas foram realizadas utilizando-se o software SPSS 20.0 (SPSS, Chicago, Illinois).

6 RESULTADOS

6.1 POPULAÇÃO DO ESTUDO

Entre julho de 2012 e dezembro de 2013 uma série de 10 pacientes com diagnóstico de EART, todos do sexo masculino e com idade média de $42,6 \pm 12,4$ anos foi incluída no estudo. Cinco pacientes apresentavam-se com diagnóstico de hipertensão arterial resistente e nove, com disfunção do enxerto. Os dados demográficos e clínicos da população em estudo encontram-se descritos na tabela 4.

Tabela 4: Características Clínicas e Demográficas

Variáveis	Valores N (%)
Idade (anos)	$42,6 \pm 12,42$
Sexo Masculino	10 (100%)
Peso (kg)	$78,48 \pm 15,2$
Altura (cm)	$174,4 \pm 5,06$
Doença Renal de Base	
Indeterminada	7 (70%)
Síndrome Nefrótica	1 (10%)
Glomerulonefrite por depósitos densos	1 (10%)
Diabetes mellitus	1 (10%)
Comorbidades	
Hipertensão arterial	10 (100%)
Diabetes	2 (20%)
Dislipidemia	2 (20%)
Tabagismo	1 (10%)
Diagnóstico de Admissão	
Hipertensão Resistente	5 (50%)
Disfunção do Enxerto	9 (90%)
Creatinina basal (mg/dl)	$1,61 \pm 0,39$
Pressão arterial sistólica basal	$157,0 \pm 22,3$
Pressão arterial diastólica basal	$91,6 \pm 11,49$
Número de medicações antihipertensivas	$2,40 \pm 0,70$
Duração da Hemodiálise (meses)	$42,1 \pm 36,41$
Tempo após TX (meses)	$11,0 \pm 7,85$
Dados apresentados como n (%) ou média \pm DP	

Fonte: Produção do autor.

6.2 DADOS ANGIOGRÁFICOS E AVALIAÇÃO FUNCIONAL

Estenoses ostiais estavam presentes em 6 pacientes. Em 7 pacientes as lesões foram classificadas como segmentares. O diâmetro percentual médio das

estenoses quantificadas visualmente foi de $79 \pm 8,7\%$ e o diâmetro luminal mínimo médio mensurado de $2,29 \pm 0,5$ mm.

Em todos os pacientes o gradiente sistólico hiperêmico foi superior a 21 mmHg (média= $60,3 \pm 17,8$) e o gradiente médio hiperêmico superior a 10 mmHg ($30,70 \pm 12,8$). Adicionalmente, os valores de Pd/Pa (média: $0,80 \pm 0,09$) basais e sob estímulo hiperêmico máximo (FFR= $0,76 \pm 0,09$) foram inferiores a 0,9 na totalidade dos casos. Os dados angiográficos e hemodinâmicos basais são apresentados na tabela 5.

Tabela 5: Dados Angiográficos e Hemodinâmicos

Diâmetro visual da estenose	$79 \pm 8,7$
Diâmetro da Estenose (%)*	$57,3 \pm 8,8$
Diâmetro Luminal Mínimo (mm)	$2,29 \pm 0,4$
Diâmetro de Referência (mm)	$5,42 \pm 0,8$
Extensão da Lesão (mm)	$12,72 \pm 3,2$
Dados Hemodinâmicos	
Reserva Fracionada de Fluxo	$0,76 \pm 0,09$
Pd/Pa basal	$0,80 \pm 0,09$
Gradiente sistólico basal	$52,30 \pm 18,7$
Gradiente sistólico hiperêmico	$60,3 \pm 17,8$
Gradiente médio hiperêmico	$30,70 \pm 12,9$

Dados apresentados como média \pm DP

*calculado por angiografia quantitativa

Fonte: Produção do autor.

6.3 INDUÇÃO DE HIPEREMIA MÁXIMA

Os gradientes pressóricos sistólicos translesionais aumentaram de $52,30 \pm 18,77$ em condições basais para $60,3 \pm 17,85$ mmHg após a administração de papaverina ($p < 0,001$). Adicionalmente, redução significativa na relação Pd/Pa basal foi demonstrada após o estímulo hiperêmico ($-0,04 \pm 0,01$, $p < 0,001$) (tabela 6).

Tabela 6: Média e Desvio Padrão de Pd/Pa, FFR pré, Gradiente sistólico em repouso e hiperêmico e da comparação entre os dados basais e hiperêmicos (FFR pré-Pd/Pa e Hiperêmico-Repouso).

Vasodilatação	Média \pm DP	p
Pd/Pa	0,80 \pm 0,09	
FFR pré	0,76 \pm 0,09	
FRR pré-Pd/Pa	-0,04 \pm 0,01	<0,001
GS	52,30 \pm 18,76	
GSH	60,30 \pm 17,85	
Hiperêmico-Repouso	8,00 \pm 4,55	<0,001

Dados apresentados como médias \pm DP; Pd= Pressão distal Pa: Pressão aórtica FFR = Reserva Fracionada de Fluxo; GS= Gradiente sistólico GSH = Gradiente sistólico hiperêmico;

Fonte: Produção do autor.

6.4 ANGIOPLASTIA

Sucesso angiográfico foi obtido em todos os casos após a intervenção. Não houve complicações imediatas relacionadas à administração da papaverina ou ao implante dos stents. O diâmetro médio das endopróteses utilizadas foi de 5,4 \pm 1,0 mm e a extensão de 14,2 \pm 2,8 mm. A pressão de liberação média foi de 11,6 \pm 1,8 ATM e foi realizada pós-dilatação em 6 casos.

6.5 COMPARAÇÃO ENTRE OS DADOS HEMODINÂMICOS ANTES E APÓS A INTERVENÇÃO.

Conforme demonstrado na tabela 7 e nos gráficos de dispersão (gráfico 1) reduções significativas nos gradientes sistólicos (-41.40 \pm 19.18, p < 0.001) e médio (-24.00 \pm 11.65, p < 0.001) hiperêmicos foram observados após o tratamento. Também se observaram significativos aumentos nos valores de FFR após a intervenção (0.96 \pm 0.04, p < 0.001).

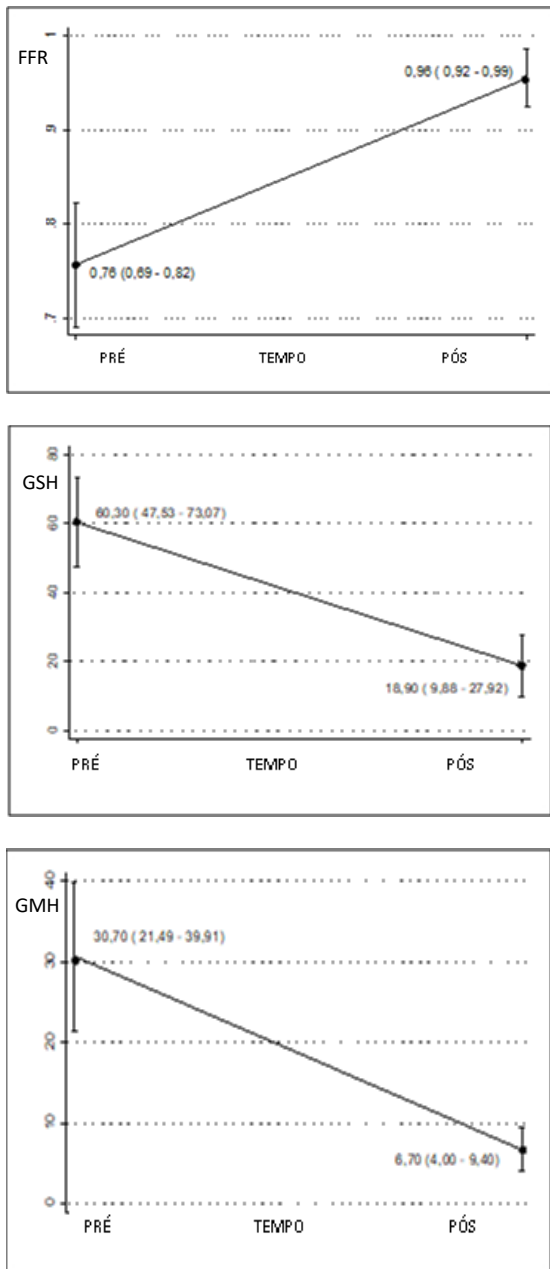
Tabela 7: Medidas de reserva fracionada de fluxo e gradientes pressóricos sistólicos e médios hiperêmicos, antes e após angioplastia.

	Diferenças entre			
	Pré	Pós	Pré e Pós	P
FFR	0,76 \pm 0,09	0,96 \pm 0,04	0,20 \pm 0,08	<0.001
GSH	60,30 \pm 17,85	18,90 \pm 12,61	-41,40 \pm 19,18	<0.001
GMH	30,70 \pm 12,88	6,70 \pm 3,77	-24,00 \pm 11,65	<0.001

Dados apresentados como médias \pm DP; FFR = Reserva Fracionada de Fluxo; GSH = Gradiente sistólico hiperêmico; GMH: Gradiente médio hiperêmico

Fonte: Produção do autor.

Gráfico 1: Média e respectivo intervalo de confiança de 95% da FFR, GSH e GMH por momentos de avaliação (pré e pós-tratamento).



Fonte: Produção do autor.

6.6 SEGUIMENTO CLÍNICO E LABORATORIAL

Os níveis de creatinina basais (1.61 ± 0.39 mg/dl), após 6 meses (1.79 ± 0.17 mg/dl) e após 1 ano do tratamento (1.84 ± 0.20 mg/dl, $P = 0.073$) foram similares, todavia observou-se redução estatisticamente significativa quanto à taxa

de filtração glomerular estimada durante o mesmo seguimento ($p=0,034$). Tabelas 1 e 8 e gráficos 3 e 4.

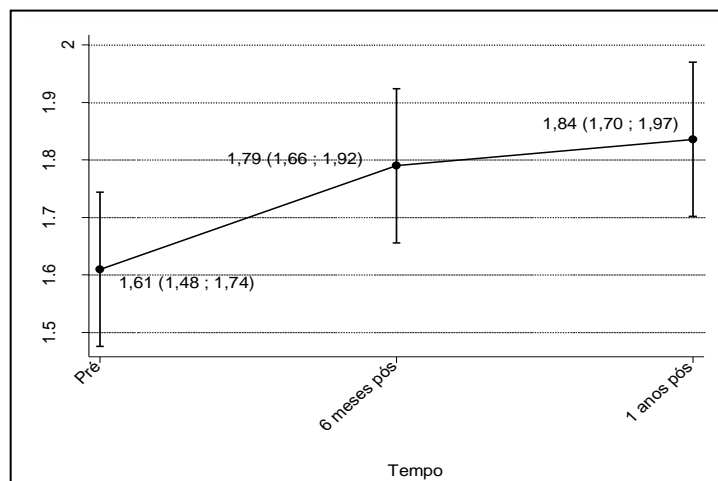
Tabela 8: Média e Desvio Padrão de Creatinina e Taxa de filtração glomerular por momentos de avaliação.

	Momentos de Avaliação			p
	Pré	6 meses pós	1 ano pós	
Creatinina				
Média ± DP	1,61 ± 0,39	1,79 ± 0,17	1,84 ± 0,20	0,073
TFG				
Média ± DP	55,82 ± 16,84	46,18 ± 6,26	45,17 ± 8,56	0,034

Dados apresentados como média \pm desvio-padrão TFG: Taxa de Filtração Glomerular

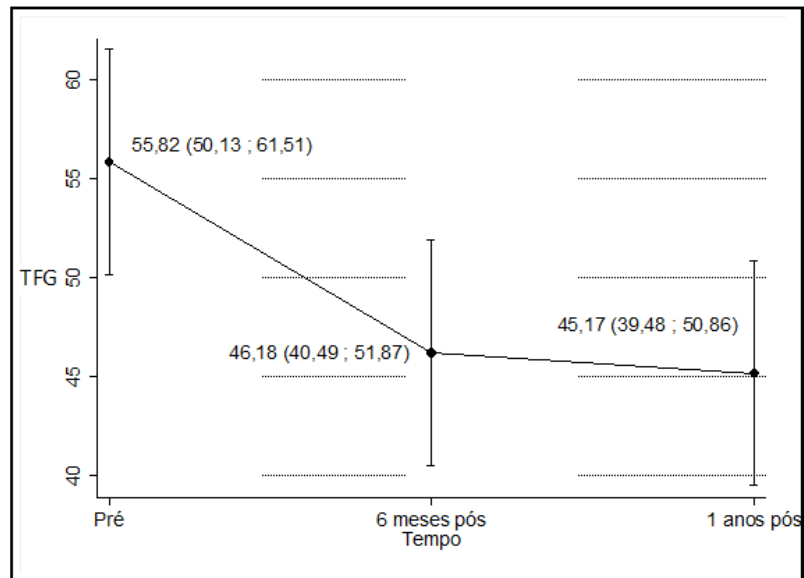
Fonte: Produção do autor.

Gráfico 2: Médias e respectivos intervalos de confiança de 95% para creatinina sérica por momentos de avaliação.



Fonte: Produção do autor.

Gráfico 3: Médias e respectivos intervalos de confiança de 95% para taxa de filtração glomerular por momentos de avaliação.



Fonte: Produção do autor.

Observou-se uma redução significativa nos níveis de pressão arterial sistólica no seguimento ambulatorial em 6 (média de 14,8 mmHg, $p < 0.001$) e 12 meses (média de 20 mmHg, $p < 0.001$). Também houve redução significativa no número de fármacos anti-hipertensivos nos mesmos intervalos ($p = 0.005$ respectivamente). No mesmo período, não foram demonstradas diferenças significativas quanto às pressões diastólicas ($p = 0.239$), tabela 9 e gráficos 4 e 5.

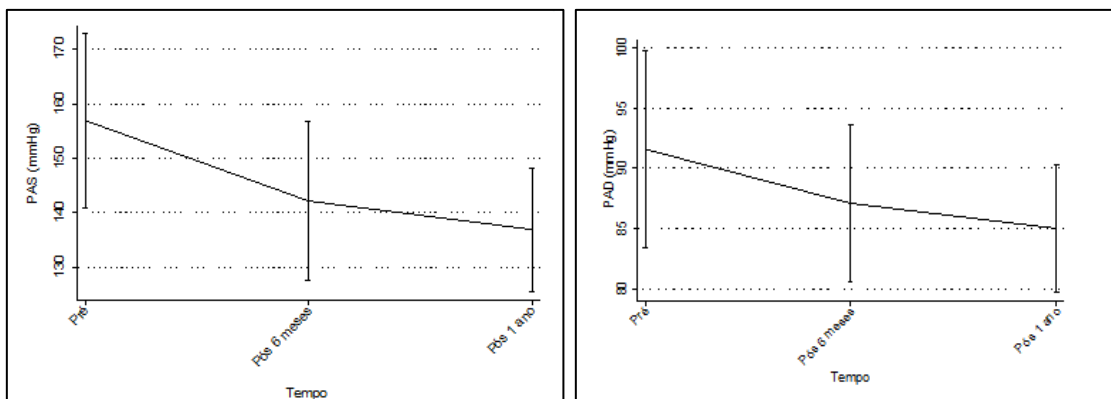
Tabela 9: Média e Desvio Padrão de PAS, PAD e Número de drogas por momentos de avaliação.

	Pré	Pós 6 meses	Pós 1 ano	p
PAS	157,00 ± 22,31	142,20 ± 20,43	137,00 ± 15,85	<0,001
PAD	91,6 ± 11,49	87,10 ± 9,17	85,00 ± 7,45	0,239
Nº de drogas	2,40 ± 0,70	1,90 ± 0,88	1,60 ± 0,84	0,005

Dados apresentados como média ± desvio-padrão PAS: Pressão arterial sistólica PAD: Pressão arterial diastólica

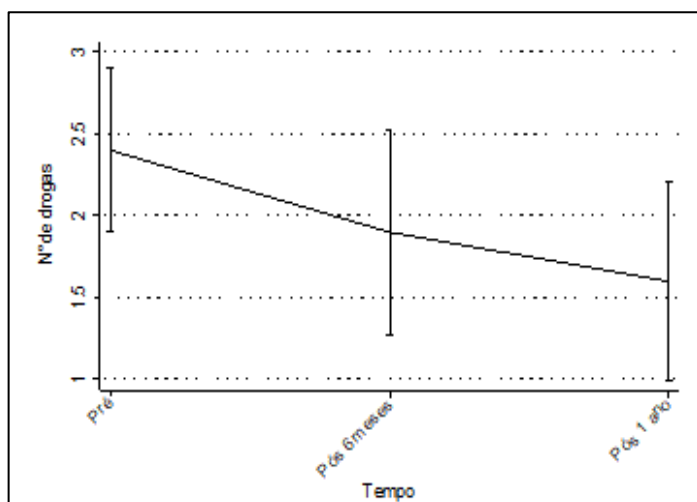
Fonte: Produção do autor.

Gráfico 4: Médias e respectivos intervalos de confiança de 95% para Pressão arterial sistólica (PAS) e Pressão arterial diastólica (PAD) por momento de avaliação.



Fonte: Produção do autor.

Gráfico 5: Médias e respectivos intervalos de confiança de 95% para número de drogas anti-hipertensivas por momentos de avaliação.



Fonte: Produção do autor.

6.7 CORRELAÇÕES ENTRE OS DADOS ANGIOGRÁFICOS E HEMODINÂMICOS

A tabela 10 e o gráfico 6 de dispersão demonstram as correlações de Pearson entre a FFR, a Pd/Pa basal, o diâmetro percentual de estenose (D%), o diâmetro luminal mínimo (DLM) e o gradiente sistólico hiperêmico utilizados na avaliação da gravidade das lesões.

Observou-se uma forte correlação negativa entre o FFR e o D% ($r = -0,89$, $p < 0,001$), o GSH ($r = -0,9$, $p < 0,001$) e o GMH ($r = -0,95$, $p < 0,001$) bem como uma forte correlação positiva entre o FFR e a Pd/Pa basal ($r = 0,9$, $p < 0,001$). Em

contrapartida, não foi verificada correlação entre os valores de FFR e o diâmetro luminal mínimo ($p=0,78$).

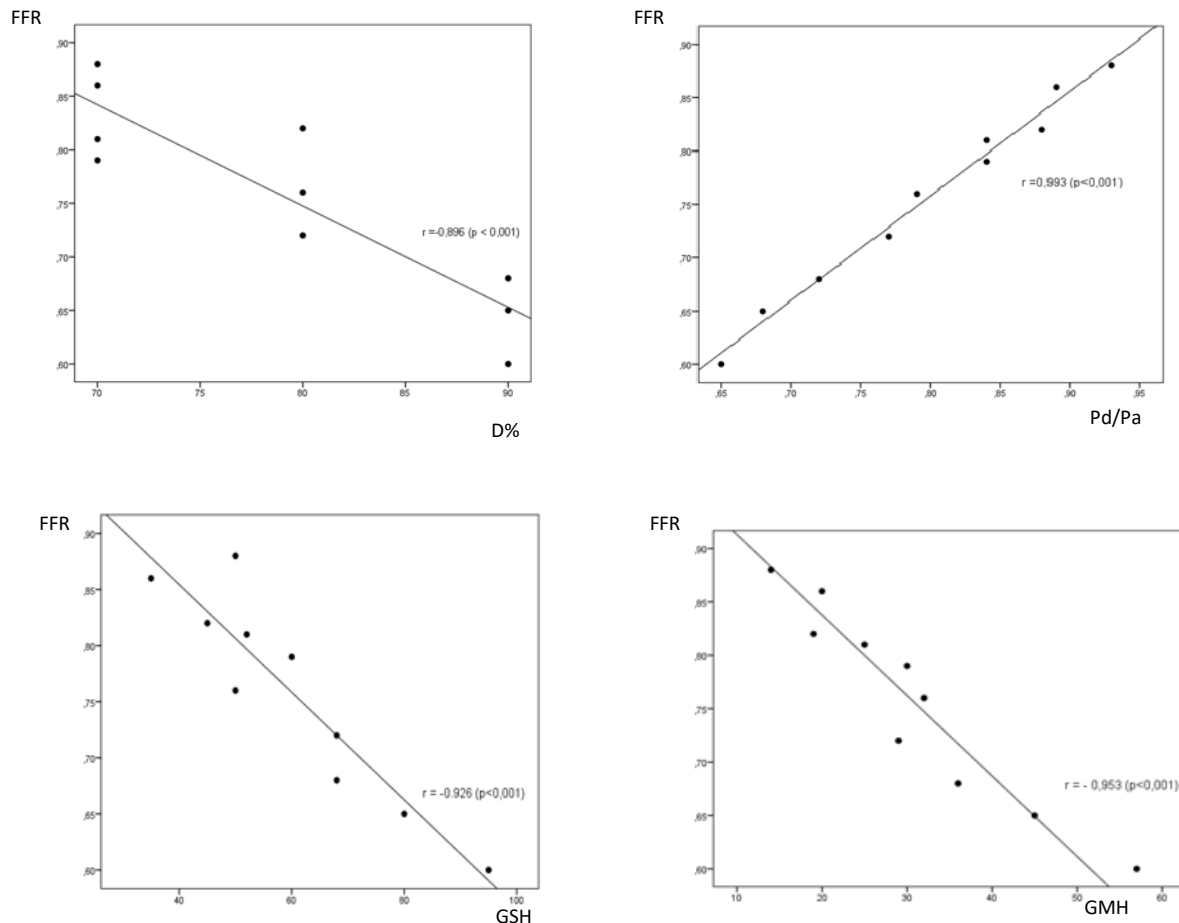
Tabela 10: Correlação de Pearson entre FFR e os dados angiográficos e hemodinâmicos

	Correlação de Pearson	
	r	p
Pd/Pa basal	0.993	<0.001
Estenose (%)	-0.896	<0.001
Diâmetro luminal (mm)	-0.099	0.786
GSH pré intervenção	-0.926	<0.001
GMH pré-intervenção	-0,953	<0.001

GSH = Gradiente sistólico hiperêmico GMH: Gradiente médio hiperêmico

Fonte: Produção do autor.

Gráfico 6: Correlações entre a FFR e respectivamente: diâmetro percentual da estenose (D%), relação Pd/Pa basal, GSH e GMH.



Fonte: Produção do autor.

7 DISCUSSÃO

7.1 CONSIDERAÇÕES GERAIS

Nosso estudo é o primeiro a descrever e padronizar a aplicação de avaliação funcional invasiva com uso de *pressure-wires* e sob estímulo hiperêmico máximo para identificar estenoses hemodinamicamente significativas em enxertos renais, com maior potencial de resposta à revascularização. Para tanto, foram incluídos apenas pacientes com lesão angiográfica inequívoca e clinicamente manifesta (estenoses $\geq 60\%$ na presença de hipertensão resistente de acordo com as mais recentes diretrizes e/ou falência do enxerto), nos quais o valor basal do FFR teria a maior chance de apresentar-se abaixo do limiar previamente especificado em artérias nativas e, ainda, podendo então ser comparado ao valor pós-tratamento.

Nossos dados angiográficos e hemodinâmicos basais confirmam a adequação desta seleção, com a totalidade dos indivíduos apresentando índices compatíveis com estenoses severas.^{35,60} Na nossa amostra, os dados angiográficos foram obtidos sob técnica rotacional com reconstrução tridimensional, que apresenta acurácia similar à angiografia tradicional, com potencial benefício de redução do tempo do procedimento, de exposição radiológica e do volume de contraste.⁶⁴

A avaliação funcional das EART com uso de *pressure-wires* e sob estímulo hiperêmico máximo mostrou-se tecnicamente segura e não houve complicações relacionadas à infusão da papaverina ou à obtenção das medidas pressóricas. Um passo importante para a utilização do método no rim transplantado seria a verificação da resposta pressórica após a administração de papaverina. As significativas mudanças nos parâmetros hemodinâmicos (Pd/Pa e gradientes translesionais) após a administração do fármaco indicam que vasodilatação efetiva foi obtida também neste cenário de estenoses em rins transplantados, sendo este o primeiro estudo a demonstrar tal efeito.

Nossos achados confirmam uma boa correlação da FFR na análise de estenoses em rins transplantados, com dados hemodinâmicos previamente validados na avaliação de isquemia em estenoses em rins nativos^{60,66}. É justo supor que os limites de significativa redução de FFR definidos para o rim nativo seriam também encontrados nos rins transplantados, cujo parênquima permaneceria sensível aos mesmos graus de redução pressórica e hipoperfusão.

7.2 CLASSIFICAÇÃO ANGIOGRÁFICA DAS ESTENOSES E CORRELAÇÃO COM PARÂMETROS HEMODINÂMICOS

Na análise de angiografias coronárias a quantificação da gravidade das obstruções é habitualmente realizada por estimativa visual (*eyeballing*): avaliação subjetiva do operador comparando o ponto de estenose com a região normal mais próxima, observando-se elevada variabilidade inter e intra-observador, mesmo em centros de referência e entre operadores experientes, comumente superestimando a gravidade das lesões.^{67,68} A aplicação de *softwares* específicos que possibilitam a quantificação automática das lesões (QCA) associa-se a incremento apenas marginal quanto à acurácia diagnóstica e à estimativa de significância funcional das lesões⁶⁹. Em artérias renais nativas, em análise de *core lab* em 239 pacientes do estudo CORAL (*Cardiovascular Outcomes in Renal Atherosclerotic Lesions*) houve redução do percentual de estenose quantificado inicialmente por estimativa visual, de 73% para 66% em média.⁷⁰ A presença de lesões excêntricas, de dilatação pós-estenótica e de remodelamento vascular positivo poderiam explicar uma superestimação na quantificação visual das lesões.

De forma mais importante, quantificação angiográfica e avaliação funcional são frequentemente discordantes. Em pacientes com doença coronária crônica, o estudo FAME demonstrou que 65% das estenoses epicárdicas classificadas entre 50 e 70% à angiografia não se apresentavam como significativas à análise funcional: FFR negativo ($>0,8$). Nas lesões classificadas entre 71 e 90%, 20% também apresentavam $FFR > 0,8$.⁷¹

Em rins nativos, os dados disponíveis sobre a associação entre a severidade anatômica das estenoses e os parâmetros hemodinâmicos apresentam resultados variáveis, com a maioria dos estudos também demonstrando uma pobre correlação entre os dados anatômicos e os funcionais.^{51,72,73} Subramanian e colaboradores analisaram 13 pacientes com hipertensão renovascular e estenoses aorto-ostiais renais quantificadas visualmente entre 50-90% (média de $74,9 \pm 11,5\%$), submetidas a avaliação fisiológica invasiva com *pressure-wires* antes e após indução hiperêmica com papaverina (dose média de 26,9 mg, variando entre 8 e 40 mg). Os autores também identificaram uma excelente correlação entre os diversos parâmetros hemodinâmicos obtidos (FFR e gradientes médio basal e hiperêmico- GMB e GMH), contudo não foi observada associação entre estes parâmetros e os dados

angiográficos: FFR ($r=-0,12$; $P=0,54$) e GMH ($r=0,22$; $P=0,44$)⁵⁹. Achados semelhantes foram reportados em análise de 22 pacientes hipertensos com estenoses renais angiograficamente moderadas (média $50\pm 17\%$) submetidos à avaliação funcional invasiva basal e após indução hiperêmica com $100\mu\text{g}$ de acetilcolina intra-arterial. Não houve associação entre o gradiente sistólico hiperêmico e os dados angiográficos visualmente estimados ($r=0,057$; $p=0,24$) ou mensurados ($r=0,101$; $p=0,12$)⁷⁴. Em outra publicação que incluiu 56 pacientes com EAR, a acurácia diagnóstica dos critérios angiográficos de gravidade adotados (percentual de estenose $>50\%$ e diâmetro luminal mínimo $< 2,0\text{ mm}$) em identificar estenoses associadas à relação Pd/Pa basal $<0,9$ foi de respectivamente 60% e 77%, com uma elevada proporção de falsos-positivos (38% e 15%), indicando uma superestimativa da importância das lesões quando classificadas apenas pela angiografia.⁷⁵

Em nosso estudo, apesar da boa correlação da FFR com o percentual de estenose estimado visualmente, o mesmo não foi observado quanto ao diâmetro luminal mínimo mensurado. Fatores adicionais ao percentual de estreitamento luminal estimado, como o comprimento das lesões, a rugosidade e a excentricidade das placas e o tono vasomotor influenciam diretamente na dinâmica de fluxo e consequentemente na repercussão hemodinâmica imposta pelas obstruções, o que poderia contribuir para divergências observadas entre os dados angiográficos e os fisiológicos.^{76,77}

7.3 REVASCULARIZAÇÃO EM PACIENTES COM EART.

Em pacientes com estenoses em rins nativos, grandes e recentes estudos randomizados como o STAR (Stent Placement in Patients with Atherosclerotic Renal Artery Stenosis and Impaired Renal Function), o ASTRAL (Angioplasty and Stent for Renal Artery Lesions) e o CORAL falharam em demonstrar benefícios da revascularização percutânea frente ao tratamento medicamentoso quanto à redução nos níveis pressóricos, à prevenção de deterioração na função renal e à incidência eventos cardiovasculares^{48,49,78}. Diversas são as limitações associadas a estes *trials* quanto ao desenho, à severidade das lesões abordadas (no ASTRAL, por exemplo, 40% dos pacientes apresentavam estenoses angiograficamente moderadas), ao tamanho da amostra e à seleção dos pacientes.^{79,80,81} Neste interim, destaca-se a

exclusão sistemática de pacientes de alto risco (hipertensão resistente ou refratária, falência renal rapidamente progressiva, síndromes de desestabilização cardíaca e isquemia renal global) nos quais estudos observacionais e controlados não randomizados repetidamente demonstram redução significativa nos níveis pressóricos ou estabilização/redução nos níveis séricos de creatinina associados ao tratamento intervencionista.^{34,82,83,84,85}

De modo distinto ao observado na maioria dos pacientes com estenoses em rins nativos, pacientes com EART têm apenas um rim funcional exposto à restrição crônica de fluxo. Deste modo presume-se que o benefício obtido com a restauração da adequada perfusão do enxerto apresente-se de forma mais pronunciada neste grupo. De fato, estudos prévios em pacientes com estenoses em rins nativos e sob isquemia renal global (estenose em rim único funcional ou estenose renal bilateral) corroboram esta hipótese. Em estudo que incluiu 33 pacientes com insuficiência renal (creatinina sérica >1,5 mg/dl) e isquemia renal global, o tratamento percutâneo associou-se à melhora (72%) ou estabilização (28%) da função renal na totalidade dos pacientes e à redução significativa na pressão arterial sistólica e diastólica no seguimento médio de 20 meses.⁸⁶ Em outra publicação mais recente, a revascularização em pacientes com estenose bilateral de artéria renal (>70%) e hipertensão resistente ou falência renal rapidamente progressiva, associou-se à redução significativa no risco de progressão para doença renal terminal.⁸⁷

Não há estudo randomizado controlado para avaliar a eficácia e a segurança da revascularização percutânea em pacientes com EART e a maioria dos estudos comparativos entre as modalidades de tratamento disponíveis (medicamentoso, angioplastia e cirurgia) são retrospectivos, com conclusões baseadas na experiência de centros individuais. De um modo geral, o conjunto de evidências existentes sinaliza resultados favoráveis ao tratamento intervencionista, com elevadas taxas de sucesso clínico, angiográfico imediato, patência tardia do enxerto e uma baixa incidência de complicações. Em revisão sistemática publicada em 2015 que incluiu 32 estudos e 4048 pacientes com EART submetidos a tratamento percutâneo (884 intervenções) foram descritas taxas de sucesso angiográfico superiores a 90% e de sucesso clínico que variaram entre 65,5 e 94%¹³. Diferentes critérios de sucesso clínico adotados poderiam justificar esta

discrepância observada na resposta ao tratamento, limitando também a comparação dos resultados (tabela 1). Nesta revisão, nos seis únicos estudos (19%) em que as taxas de sucesso clínico foram reportadas, cinco diferentes critérios foram aplicados.

7.4 REVASCULARIZAÇÃO GUIADA POR DADOS FUNCIONAIS.

A revascularização de pacientes com estenoses classificadas angiograficamente como severas, porém sem real repercussão funcional, também pode contribuir para a heterogeneidade nas taxas de sucesso clínico observadas no tratamento das EART. De forma possivelmente análoga, recordamos os resultados do tratamento de pacientes com doença coronária estável, nos quais a revascularização guiada por critérios funcionais tem-se associado à melhora significativa no prognóstico clínico enquanto o benefício da revascularização baseada em critérios anatômicos não tem se mostrado superior ao do tratamento medicamentoso otimizado⁸⁸. No estudo FAME previamente citado, 1005 pacientes com doença coronária multiarterial foram randomizados para revascularização percutânea de acordo com a presença de isquemia ($\text{FFR} \leq 0,8$) ou apenas com base na quantificação angiográfica das estenoses. O grupo de intervenção guiada por FFR apresentou menores taxas de eventos compostos (óbito, infarto não fatal e revascularização não planejada) no seguimento de 1 ano quando comparado à intervenção guiada apenas por dados angiográficos (18,3% vs. 13,2%, $p=0,02$), com importante redução no desfecho combinado de óbito/infarto não fatal (11,1% vs. 7,3%, $p=0,04$). O grupo que utilizou FFR também necessitou de menor quantidade de stents por procedimento ($1,9 \pm 1,3$ vs. $2,7 \pm 1,2$, $p<0,001$)⁸⁹.

É concebível então que, como observado na circulação coronária, a utilização de medidas funcionais possam melhor predizer a eficácia da revascularização em estenoses renais do que tão somente os dados angiográficos. Uma vez que o grau de estenose tem mostrado limitado valor preditivo quanto à incidência de eventos clínicos,^{48,49} a identificação de limiares adequados para os parâmetros hemodinâmicos na circulação renal deve se basear em estudos que correlacionem a incidência de tais eventos aos dados fisiológicos invasivos obtidos.⁷²

Em estudo que incluiu 62 pacientes com EAR unilateral (estenoses de 50-90% à estimativa visual) foi demonstrado que a presença gradiente sistólico translesional ≥ 21 mmHg após a indução farmacológica de hiperemia máxima com

30 mg de papaverina, apresentava sensibilidade, especificidade e acurácia respectivamente de 82%, 84% e 84% em prever melhora nos níveis pressóricos após o tratamento percutâneo. O gradiente sistólico hiperêmico foi minimamente superior ao gradiente médio hiperêmico e ao FFR em prever resposta ao tratamento.⁶⁶ Mangiacapra *et al.* constataram que a presença de gradiente pressórico translesional médio ≥ 20 mmHg após indução hiperêmica com dopamina foi altamente preditivo de melhora da pressão arterial (sistólica e diastólica, respectivamente $p < 0,001$ e $p = 0,009$) após angioplastia em um grupo de 53 pacientes com estenose renal $> 50\%$ (média $58 \pm 16\%$) durante o seguimento clínico de 3 meses⁹⁰. O número de agentes anti-hipertensivos também foi reduzido significativamente após o tratamento ($3,2 \pm 1,2$ vs. $2,8 \pm 1,4$; $p = 0,005$) enquanto a creatinina sérica ($1,25 \pm 0,53$ mg/dl vs. $1,21 \pm 0,51$ mg/dl $P = 0,206$) e o clearance de creatinina (61 ± 23 mL/min vs. 62 ± 23 mL/min $P = 0,454$) permaneceram inalterados.

Em estudo prospectivo publicado em 2007 que incluiu 17 pacientes com estenose de artéria renal unilateral (visualmente estimada entre 50 e 90%) e hipertensão arterial resistente, foi realizada avaliação hemodinâmica invasiva (gradientes translesionais basais e gradientes translesionais hiperêmicos/FFR após administração intra-arterial de papaverina) em todas as estenoses, previamente à intervenção. Foi observado que 86% dos pacientes que apresentavam $\text{FFR} < 0,8$ antes do tratamento apresentaram melhora na pressão arterial sistêmica em 90 dias após a angioplastia, versus 30% no grupo com FFR normal ($p = 0,04$). Este benefício foi sustentado em 71% dos pacientes com $\text{FFR} < 0,8$ e em 10% daqueles com $\text{FFR} > 0,8$ no seguimento de 10 ± 2 meses ($p = 0,017$). Adicionalmente, a magnitude da resposta pressórica foi superior no grupo de pacientes com FFR anormal. Os gradientes translesionais (sistólico, médio ou hiperêmico) falharam em prever melhora na pressão arterial após a revascularização e não houve diferenças na função renal (taxa de filtração glomerular estimada) entre os dois grupos durante o seguimento⁹¹.

De forma conflitante com estes estudos, duas publicações mais recentes, utilizando os mesmos limiares para caracterizar lesões funcionalmente importantes ($\text{FFR} < 0,8$) falharam em demonstrar benefício da avaliação hemodinâmica em prever melhora, tanto em relação ao controle pressórico quanto à função renal durante o seguimento clínico. O estudo PREFER incluiu 35 pacientes hipertensos

com estenoses renais $\geq 60\%$ analisados quanto à melhora na pressão arterial ambulatorial após 6 meses do tratamento percutâneo. Foram mensurados os gradientes translesionais sistólicos basais, a relação Pd/Pa e o FFR sob ação de papaverina. Os resultados foram apresentados como modificações na pressão arterial em subgrupos classificados como Pd/Pa normal ($\geq 0,9$) versus anormal ($\leq 0,9$) e FFR normal ($\geq 0,8$) versus anormal ($\leq 0,8$). Não houve diferenças significativas nas pressões arteriais sistólica e diastólica entre os grupos⁵⁶. No estudo de Kadziela et al, 34 pacientes hipertensos, com função renal preservada e estenoses renais $\geq 60\%$ (média 74%) submetidos à tratamento percutâneo foram avaliados quanto à associação entre a Pd/Pa e a FFR antes da intervenção e a melhora na função renal. Foram analisadas as taxas de filtração glomerular, cistatina C sérica e albuminúria de 24 horas. Os parâmetros hemodinâmicos não foram capazes de distinguir os pacientes que poderiam se beneficiar do tratamento quanto à melhora da função renal em nenhum dos parâmetros bioquímicos avaliados após seguimento por 06 meses⁵⁷.

A revascularização de pacientes com injúria isquêmica permanente (alterações estruturais irreversíveis na vasculatura intra-renal associadas à elevada resistência) poderia justificar os resultados neutros destes estudos. O comprometimento hemodinâmico persistente determina hipóxia cortical, ativação de cascata inflamatória, rarefação vascular e injúria por estresse oxidativo, culminando com remodelamento microvascular, atrofia tubular, glomeruloesclerose e fibrose. Neste contexto a restauração da patência vascular pode falhar em melhorar o clearance renal e os níveis pressóricos^{92,93,94}. Os principais preditores conhecidos de melhora da função renal em rins nativos acompanhando a revascularização são o rápido declínio da função renal, a piora da função renal com o uso dos inibidores da enzima conversora de angiotensina ou dos bloqueadores dos receptores de angiotensina, o comprimento pólo à pólo renal $> 8,0$ cm, a ausência de fibrose intersticial ou glomerular à biópsia e a ausência de proteinúria, que de um modo geral, expressam falência renal de início recente ou ausência de comprometimento irreversível do parênquima.^{95,96}

A definição do momento ideal para promoção da restauração do fluxo e prevenção do desenvolvimento de injúria irreversível permanece um desafio⁹⁷. Neste cenário, a identificação de biomarcadores válidos para prever melhora da função

renal após a revascularização apresenta-se ainda como uma necessidade não atendida⁹⁸. Métodos de imagem dedicados à identificação de injúria isquêmica reversível (penumbra renal) encontram-se atualmente sob avaliação e podem modificar nossa forma de selecionar pacientes para intervenção^{99, 100}.

A circulação renal apresenta reserva vasodilatadora menos pronunciada e mais variável que a microcirculação coronária, deste modo, a diferença entre os gradientes pressóricos basais e hiperêmicos é menor nos pacientes com doença renovascular. A hiperemia renal é de fato modesta (reserva de fluxo=1,8) quando comparada à miocárdica (reserva de fluxo de 5 a 6) ou à muscular esquelética (reserva de fluxo de 8 a 10)⁹¹. Consequentemente as diferenças entre os valores normal e anormal de FFR renal são também menores, o que poderia explicar um menor valor preditivo quanto à resposta ao tratamento. Isto também explica por que o valor preditivo dos gradientes basais e sob hiperemia máxima tem se mostrado tão semelhante, podendo ser utilizados de modo complementar na avaliação fisiológica das obstruções.^{66,90} Vale ressaltar que, enquanto a auto-regulação coronária prioriza a manutenção do fluxo miocárdico em detrimento da variação na pressão de perfusão, a presença de estenose em artéria renal determina vasoconstrição da arteríola eferente para manter a pressão de filtração constante, às custas do fluxo sanguíneo. Este mecanismo pode também explicar por que mesmo modestos gradientes pressóricos translesionais traduzem estenoses hemodinamicamente significativas, associadas a aumento na produção de renina. Assim sendo os resultados dos testes fisiológicos podem ter diferentes significados clínicos nestes sistemas tão distintos¹⁰¹. Diferentes pontos de corte têm sido utilizados também entre os parâmetros hemodinâmicos para definir as estenoses como significativas, tanto em relação ao FFR quanto aos gradientes sistólico e médio hiperêmicos⁷², limitando a comparação entre os resultados dos estudos disponíveis.

Em rins transplantados alguns trabalhos incluíram a mensuração de gradientes translesionais não hiperêmicos na seleção de pacientes para tratamento percutâneo, utilizando critérios de gravidade arbitrariamente definidos (tabela 2) e não consensuais. Fervenza *et al.* consideram que obstruções >70% na presença de gradiente pressórico >15mmHg caracterizariam estenoses hemodinamicamente significantes¹⁰². Em estudo prospectivo que avaliou o efeito do tratamento percutâneo em 18 pacientes com EART, Chow e colaboradores adotaram como

critérios de gravidade a presença de estenoses >50% associadas a gradiente pressórico de pico >10mmHg²⁶. Em adição às limitações previamente descritas sobre a influência do cateter-guia na acurácia das medições, a susceptibilidade dos gradientes pressóricos basais às modificações de outros parâmetros hemodinâmicos (como a pressão arterial e a pressão venosa renal) e o menor valor preditivo das medidas basais quando comparadas às hiperêmicas; as medidas isoladas dos gradientes pressóricos basais não têm demonstrado valor diagnóstico adicional quando comparadas à utilização dos dados angiográficos nos ensaios clínicos disponíveis. Em sub-análise de 947 pacientes com estenoses em rins nativos participantes do estudo CORAL, não se observaram diferenças significativas no efeito do tratamento percutâneo comparado ao tratamento medicamentoso baseado tanto na gravidade da estenose quanto na magnitude do gradiente pressórico translesional mensurado¹⁰³.

Em nosso pequeno grupo, todos os pacientes apresentaram melhora significativa nos parâmetros hemodinâmicos após a intervenção. Em 100% dos casos obtiveram-se valores de FFR e dos gradientes sistólico e médio hiperêmicos acima dos pontos de corte adotados como referência para caracterizar lesões “isquêmicas”. Em pacientes com doença coronária, diversos estudos têm demonstrado uma correlação entre os valores de FFR imediatamente após o tratamento percutâneo das estenoses com a incidência de eventos clínicos. Metanálise publicada em 2017 indicou que um valor de FFR pós-intervenção $\geq 0,9$ estava associado à redução significativa na incidência de eventos cardiovasculares maiores e de repetidas intervenções¹⁰⁴. Não há até o presente momento um dado semelhante quanto ao valor da FFR ou de outro parâmetro hemodinâmico após a intervenção em artérias renais que se apresente como preditor de melhora em desfechos clínicos.

Em nossos pacientes foi observada redução significativa na pressão arterial sistólica e/ou redução na necessidade de fármacos anti-hipertensivos no seguimento de 6 e 12 meses. Diferentemente dos grandes estudos em rins nativos, foram incluídos em nossa análise apenas pacientes com hipertensão resistente ou refratária onde o benefício da revascularização sob o controle pressórico é evidente e recorrente. No estudo comparativo não randomizado HERCULES que incluiu 202 pacientes com hipertensão não controlada e estenoses em artérias renais (241

lesões, 78 bilaterais)¹⁰⁵, respectivamente 99,5 e 70% dos pacientes apresentavam níveis pressóricos acima de 140/90 mmHg sob uso de ≥ 2 ou ≥ 3 agentes anti-hipertensivos. O tratamento percutâneo resultou em significante redução da pressão arterial em 36 meses (de 162/78 para 146/75 mmHg, $p < 0,001$). A magnitude da redução absoluta nos valores pressóricos sistólicos foi diretamente relacionada à severidade dos níveis pré-intervenção. Naqueles pacientes onde a pressão sistólica basal era >180 mmHg, observou-se redução importante de 46 mmHg após 36 meses.

Embora nossos pacientes apresentassem importantes sinais hemodinâmicos de isquemia, não foi observada melhoria na função renal mesmo após o seguimento tardio de 12 meses. É possível que alguns destes, já com falência do enxerto instituída, tenham sido revascularizados muito tardiamente para obterem resposta ao tratamento. Ressalte-se que 90% dos nossos pacientes apresentavam disfunção do enxerto no momento da inclusão. A regulação da pressão arterial é dependente basicamente da influência hormonal e tão logo ocorra resolução da obstrução ao fluxo, uma queda imediata dos níveis de renina é esperada, com consequente redução nos níveis pressóricos. Todavia, o aumento nos níveis de creatinina traduz comprometimento do néfron e uma vez restaurado o fluxo, o processo de recuperação da função renal, quando possível, ocorreria de modo mais gradual. Finalmente, outras etiologias possíveis para o desenvolvimento de hipertensão ou falência renal progressiva após o transplante renal são conhecidas, como o uso crônico de esteróides, a toxicidade pelos agentes imunossupressores, glomerulonefrite recorrente, complicações infecciosas, desidratação e a própria doença renal de base. Muitos pacientes apresentam hipertensão essencial e têm na EART um achado incidental, principalmente após a adoção sistemática de *screening* com exames de imagem não invasivos como o ultrassom *doppler*. Todas estas condições devem ser consideradas em associação aos dados angiográficos e funcionais quando da indicação de revascularização nestes pacientes.

Nós acreditamos que a inclusão do FFR para a avaliação basal de EART pode melhorar nossa capacidade de selecionar pacientes com maior probabilidade de obter benefício com a revascularização, limitando procedimentos fúteis e minimizando custos. Além disso, um mínimo valor poderia ser empiricamente definido como um ponto de corte a ser alcançado após o implante dos stents.

Estudos adicionais devem confirmar se esses parâmetros sustentam relevância clínica. O uso de dados hemodinâmicos poderia então ajudar a elucidar o real papel da EART na gênese da disfunção do enxerto. O benefício da avaliação hemodinâmica poderia também ser expandido para os pacientes com estenose angiograficamente moderada, nos quais o benefício da revascularização pode ser mais questionável porém, ao se reconhecer uma dissociação angiografia/função, poderíamos identificar pacientes isquêmicos e prover recuperação do enxerto.

8 LIMITAÇÕES

Este estudo reflete a experiência de um único centro. Nossas conclusões e a aplicabilidade clínica dos dados obtidos, sobretudo quanto aos desfechos clínicos, encontram-se limitados pelo número reduzido de pacientes avaliados e ausência de grupo-controle. Faz-se mister ressaltar que o recrutamento de pacientes com estenose arterial em rins transplantados é desafiador.

Os principais dados obtidos foram as diferenças entre a reserva fracionada de fluxo e os outros parâmetros hemodinâmicos mensurados antes e após o tratamento, assumindo-se como referência o mesmo valor utilizado em alguns estudos em estenoses renais nativas. Diferentes limiares funcionais também têm sido utilizados na avaliação fisiológica invasiva renal o que também limita a comparação dos resultados.

Em nosso estudo foram incluídos pacientes consecutivos. Dentre os 10 participantes, 04 preenchiam critérios para hipertensão resistente e também para falência do enxerto. Esta heterogeneidade pode ter influenciado nas diferentes respostas observadas quanto à pressão arterial e aos níveis séricos de creatinina.

Algumas condições que poderiam contribuir para a falência do tratamento no seguimento de 01 ano, sobretudo em relação à função renal, não foram sistematicamente avaliados como protocolo do estudo, como o desenvolvimento de reestenose intra-stent e os níveis séricos dos agentes imunossupressores. O seguimento clínico dos pacientes e a solicitação complementar de testes bioquímicos ou exames de imagem permaneceram a critério do médico assistente.

9 CONCLUSÃO

Os resultados do nosso estudo sugerem que a reserva fracionada de fluxo (FFR) é um método válido e bem tolerado na avaliação do impacto hemodinâmico das estenoses nas artérias dos rins transplantados, antes e após o tratamento percutâneo, apresentando boa correlação com outros parâmetros hemodinâmicos previamente validados na avaliação funcional de estenoses arteriais em rins nativos.

10 REFERÊNCIAS

1. WANG, Jeffrey H.; SKEANS, Melissa A.; ISRANI, Ajay K. Current status of kidney transplant outcomes: dying to survive. **Advances in chronic kidney disease**, v. 23, n. 5, p. 281-286, 2016.
2. United States Renal Data System. USRDS 2017 Annual Data Report: Atlas of Chronic Kidney Disease and End-Stage Renal Disease in the United States. Bethesda: National Institutes of Health, National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases; 2017.
3. WOLFE, Robert A. et al. Comparison of mortality in all patients on dialysis, patients on dialysis awaiting transplantation, and recipients of a first cadaveric transplant. **New England Journal of Medicine**, v. 341, n. 23, p. 1725-1730, 1999.
4. COGNY-VAN, F. Weydevelt et al. Hemodialysis and transplantation cost-effectiveness analysis. In: **Transplantation proceedings**. 1996. p. 2838-2838.
5. PIETRABISSA, A. et al. Effect of kidney transplantation on quality of life measures. In: **Transplant International Official Journal of the European Society for Organ Transplantation**. Springer, Berlin, Heidelberg, 1992. p. 708-710.
6. Associação Brasileira de Transplantes de Órgãos (ABTO). RBT Registro Brasileiro de Transplante [internet]. 2017. Ano XXIII, Nº4. Disponível em: <<http://www.abto.org.br/abtov03/Upload/file/RBT/2017/rbt-imprensa-leitura-compressed.pdf>>
7. GUZZARDI, G. et al. Endovascular treatment of transplanted renal artery stenosis with PTA/stenting. **La radiologia medica**, v. 118, n. 5, p. 826-836, 2013.
8. ORONS, Philip D.; ZAJKO, Albert B. Angiography and interventional aspects of renal transplantation. **Radiologic Clinics of North America**, v. 33, n. 3, p. 461-471, 1995.
9. HAGEN, Gaute et al. Outcome after percutaneous transluminal angioplasty of arterial stenosis in renal transplant patients. **Acta Radiologica**, v. 50, n. 3, p. 270-275, 2009.

10. SANDHU, C.; PATEL, U. Renal transplantation dysfunction: the role of interventional radiology. **Clinical radiology**, v. 57, n. 9, p. 772-783, 2002.
11. Case records of the Massachusetts General Hospital. **N. Engl. J. Med.**, v. 275, p. 721-729, 1986.
12. DEL POZO, Maitane et al. Angioplasty and stent treatment of transplant renal artery stenosis. **Nefrología (English Edition)**, v. 32, n. 4, p. 455-458, 2012.
13. NGO, A. T. et al. A systematic review of outcomes following percutaneous transluminal angioplasty and stenting in the treatment of transplant renal artery stenosis. **Cardiovascular and interventional radiology**, v. 38, n. 6, p. 1573-1588, 2015.
14. MENDES, Warley Dias Siqueira et al. Estenose arterial nos transplantes renais. **Rev Col Bras Cir**, v. 32, n. 5, p. 237-243, 2005.
15. HURST, Frank P. et al. Incidence, predictors and outcomes of transplant renal artery stenosis after kidney transplantation: analysis of USRDS. **American journal of nephrology**, v. 30, n. 5, p. 459-467, 2009.
16. CHOW, Kai Ming et al. Revascularization for post-transplant renal artery stenosis. **Nephrology**, v. 12, n. 4, p. 406-412, 2007.
17. GOLDBLATT, Harry et al. Studies on experimental hypertension: I. The production of persistent elevation of systolic blood pressure by means of renal ischemia. **Journal of Experimental Medicine**, v. 59, n. 3, p. 347-379, 1934.
18. CHEN, Wei et al. Transplant renal artery stenosis: clinical manifestations, diagnosis and therapy. **Clinical kidney journal**, v. 8, n. 1, p. 71-78, 2014.
19. BRUNO, Simona; REMUZZI, Giuseppe; RUGGENENTI, Piero. Transplant renal artery stenosis. **Journal of the American Society of Nephrology**, v. 15, n. 1, p. 134-141, 2004.
20. BUTUROVIĆ-PONIKVAR, Jadranka. Renal transplant artery stenosis. **Nephrology Dialysis Transplantation**, v. 18, n. suppl_5, p. v74-v77, 2003.

21. SERATNAHAEI, Arash et al. Management of transplant renal artery stenosis. **Angiology**, v. 62, n. 3, p. 219-224, 2011.
22. HENNING, B. F. et al. Percutaneous transluminal angioplasty as first-line treatment of transplant renal artery stenosis. **Clinical nephrology**, v. 71, n. 5, p. 543-549, 2009.
23. ABATE, M. T. et al. The use of drug-eluting stents in the management of transplant renal artery stenosis. **American Journal of Transplantation**, v. 11, n. 10, p. 2235-2241, 2011.
24. PATEL, Nilesh H. et al. Renal arterial stenosis in renal allografts: retrospective study of predisposing factors and outcome after percutaneous transluminal angioplasty. **Radiology**, v. 219, n. 3, p. 663-667, 2001.
25. CHEW, Lee Lian et al. Percutaneous transluminal angioplasty of transplant renal artery stenosis. **Ann Acad Med Singapore**, v. 43, n. 1, p. 39-43, 2014.
26. CHOW, Kai Ming et al. Revascularization for post-transplant renal artery stenosis. **Nephrology**, v. 12, n. 4, p. 406-412, 2007.
27. TANG, S. et al. Clinical outcome following percutaneous transluminal angioplasty for transplant renal artery stenoses. In: **Transplantation proceedings**. 2000. p. 1889-1891.
28. GHIRARDO, Giulia et al. Transplant renal artery stenosis in children: risk factors and outcome after endovascular treatment. **Pediatric Nephrology**, v. 29, n. 3, p. 461-467, 2014.
29. BRUNO, Simona et al. Doppler ultrasonography in posttransplant renal artery stenosis: a reliable tool for assessing effectiveness of revascularization?. **Transplantation**, v. 76, n. 1, p. 147-153, 2003.
30. SU, Chun-Hung et al. Long-term outcomes of patients treated with primary stenting for transplant renal artery stenosis: a 10-year case cohort study. **World journal of surgery**, v. 36, n. 1, p. 222-228, 2012.

31. BEECROFT, J. Robert et al. Transplant renal artery stenosis: outcome after percutaneous intervention. **Journal of vascular and interventional radiology**, v. 15, n. 12, p. 1407-1413, 2004.
32. GHAZANFAR, Abbas et al. Management of transplant renal artery stenosis and its impact on long-term allograft survival: a single-centre experience. **Nephrology Dialysis Transplantation**, v. 26, n. 1, p. 336-343, 2010.
33. PEREGRIN, Jan H. et al. Long-term follow-up of renal transplant patients with renal artery stenosis treated by percutaneous angioplasty. **European journal of radiology**, v. 66, n. 3, p. 512-518, 2008.
34. PARIKH, Sahil A. et al. SCAI expert consensus statement for renal artery stenting appropriate use. **Catheterization and Cardiovascular Interventions**, v. 84, n. 7, p. 1163-1171, 2014.
35. ABOYANS, Victor et al. 2017 ESC guidelines on the diagnosis and treatment of peripheral arterial diseases, in collaboration with the European Society for Vascular Surgery (ESVS) document covering atherosclerotic disease of extracranial carotid and vertebral, mesenteric, renal, upper and lower extremity arteries endorsed by: the European stroke organization (ESO) the task force for the diagnosis and treatment of peripheral arterial diseases of the European Society of Cardiology (ESC) and of the European Society for Vascular ... **European heart journal**, v. 39, n. 9, p. 763-821, 2018.
36. WILLICOMBE, M. et al. Postanastomotic transplant renal artery stenosis: association with de novo class II donor-specific antibodies. **American Journal of Transplantation**, v. 14, n. 1, p. 133-143, 2014.
37. HALIMI, JEAN-MICHEL et al. Transplant renal artery stenosis: potential role of ischemia/reperfusion injury and long-term outcome following angioplasty. **The Journal of urology**, v. 161, n. 1, p. 28-32, 1999.
38. VOICULESCU, Adina et al. Management of arterial stenosis affecting kidney graft perfusion: a single-centre study in 53 patients. **American journal of transplantation**, v. 5, n. 7, p. 1731-1738, 2005.

39. TOUMA, Joseph et al. Endovascular management of transplant renal artery stenosis. **Journal of vascular surgery**, v. 59, n. 4, p. 1058-1065, 2014.
40. MARINI, M. et al. Treatment of transplant renal artery stenosis by percutaneous transluminal angioplasty and/or stenting: study in 63 patients in a single institution. In: **Transplantation proceedings**. Elsevier, 2011. p. 2205-2207.
41. DE BRUYNE, Bernard et al. Assessment of renal artery stenosis severity by pressure gradient measurements. **Journal of the American College of Cardiology**, v. 48, n. 9, p. 1851-1855, 2006.
42. PIJLS, Nico HJ et al. Measurement of fractional flow reserve to assess the functional severity of coronary-artery stenoses. **New England Journal of Medicine**, v. 334, n. 26, p. 1703-1708, 1996.
43. PIJLS, N. H. et al. Experimental basis of determining maximum coronary, myocardial, and collateral blood flow by pressure measurements for assessing functional stenosis severity before and after percutaneous transluminal coronary angioplasty. **Circulation**, v. 87, n. 4, p. 1354-1367, 1993.
44. BECH, G. Jan Willem et al. Fractional flow reserve to determine the appropriateness of angioplasty in moderate coronary stenosis: a randomized trial. **Circulation**, v. 103, n. 24, p. 2928-2934, 2001.
45. PIJLS, N. H. et al. Experimental basis of determining maximum coronary, myocardial, and collateral blood flow by pressure measurements for assessing functional stenosis severity before and after percutaneous transluminal coronary angioplasty. **Circulation**, v. 87, n. 4, p. 1354-1367, 1993.
46. VAN NUNEN, Lokien X. et al. Fractional flow reserve versus angiography for guidance of PCI in patients with multivessel coronary artery disease (FAME): 5-year follow-up of a randomised controlled trial. **The Lancet**, v. 386, n. 10006, p. 1853-1860, 2015.
47. DE BRUYNE, Bernard et al. Fractional flow reserve–guided PCI versus medical therapy in stable coronary disease. **New England Journal of Medicine**, v. 367, n. 11, p. 991-1001, 2012.

48. ASTRAL INVESTIGATORS. Revascularization versus medical therapy for renal-artery stenosis. **New England Journal of Medicine**, v. 361, n. 20, p. 1953-1962, 2009.
49. COOPER, Christopher J. et al. Stenting and medical therapy for atherosclerotic renal-artery stenosis. **New England Journal of Medicine**, v. 370, n. 1, p. 13-22, 2014.
50. RIAZ, Irbaz B. et al. Meta-analysis of revascularization versus medical therapy for atherosclerotic renal artery stenosis. **The American journal of cardiology**, v. 114, n. 7, p. 1116-1123, 2014.
51. COLYER JR, William R. et al. Utility of a 0.014 "pressure-sensing guidewire to assess renal artery translesional systolic pressure gradients. **Catheterization and cardiovascular interventions**, v. 59, n. 3, p. 372-377, 2003.
52. DE BRUYNE, Bernard et al. Assessment of renal artery stenosis severity by pressure gradient measurements. **Journal of the American College of Cardiology**, v. 48, n. 9, p. 1851-1855, 2006.
53. MAXWELL, Morton H. et al. Predictive value of renin determinations in renal artery stenosis. **Jama**, v. 238, n. 24, p. 2617-2620, 1977.
54. SIMON, Geza; COLEMAN, Carol C. Captopril-stimulated renal vein renin measurements in the diagnosis of atherosclerotic renovascular hypertension. **American journal of hypertension**, v. 7, n. 1, p. 1-6, 1994.
55. MANGIACAPRA, Fabio et al. Translesional pressure gradients to predict blood pressure response after renal artery stenting in patients with renovascular hypertension. **Circulation: Cardiovascular Interventions**, v. 3, n. 6, p. 537-542, 2010.
56. KĄDZIELA, Jacek et al. Prognostic value of renal fractional flow reserve in blood pressure response after renal artery stenting (PREFER study). **Cardiology journal**, v. 20, n. 4, p. 418-422, 2013.

57. KĄDZIELA, Jacek et al. Relationship between hemodynamic parameters of renal artery stenosis and the changes of kidney function after renal artery stenting in patients with hypertension and preserved renal function. **Blood pressure**, v. 24, n. 1, p. 30-34, 2015.
58. PROTASIEWICZ, Marcin et al. Comparison of the renal hyperemic effects of papaverine and dopamine in patients with renal artery stenosis. **Journal of the American Society of Hypertension**, v. 9, n. 1, p. 9-14, 2015.
59. SUBRAMANIAN, Rajesh et al. Renal fractional flow reserve: a hemodynamic evaluation of moderate renal artery stenoses. **Catheterization and cardiovascular interventions**, v. 64, n. 4, p. 480-486, 2005.
60. KAPOOR, Nikhil et al. Physiological assessment of renal artery stenosis: comparisons of resting with hyperemic renal pressure measurements. **Catheterization and Cardiovascular Interventions**, v. 76, n. 5, p. 726-732, 2010.
61. LEVEY, Andrew S. et al. A new equation to estimate glomerular filtration rate. **Annals of internal medicine**, v. 150, n. 9, p. 604-612, 2009.
62. CALHOUN, David A. et al. Resistant hypertension: diagnosis, evaluation, and treatment: a scientific statement from the American Heart Association Professional Education Committee of the Council for High Blood Pressure Research. **Circulation**, v. 117, n. 25, p. e510-e526, 2008.
63. HAGEN, Gaute et al. Outcome after percutaneous transluminal angioplasty of arterial stenosis in renal transplant patients. **Acta Radiologica**, v. 50, n. 3, p. 270-275, 2009.
64. SOUZA, Rodrigo Almeida et al. Tridimensional rotational angiography (3D-RA) as a diagnostic tool for patients with transplant renal artery stenosis. **Revista Brasileira de Cardiologia Invasiva**, v. 19, n. 1, p. 78-83, 2011.
65. UEHATA, Akimi et al. Accuracy of electronic digital calipers compared with quantitative angiography in measuring coronary arterial diameter. **Circulation**, v. 88, n. 4, p. 1724-1729, 1993.

66. LEESAR, Massoud A. et al. Prediction of hypertension improvement after stenting of renal artery stenosis: comparative accuracy of translesional pressure gradients, intravascular ultrasound, and angiography. **Journal of the American College of Cardiology**, v. 53, n. 25, p. 2363-2371, 2009.
67. ISNER, J. M. et al. Accuracy of angiographic determination of left main coronary arterial narrowing. Angiographic--histologic correlative analysis in 28 patients. **Circulation**, v. 63, n. 5, p. 1056-1064, 1981.
68. MATTHEWS, Stephen Daniel; FRISHMAN, William H. A review of the clinical utility of intravascular ultrasound and optical coherence tomography in the assessment and treatment of coronary artery disease. **Cardiology in review**, v. 25, n. 2, p. 68-76, 2017.
69. YONG, Andy SC et al. Three-dimensional and two-dimensional quantitative coronary angiography, and their prediction of reduced fractional flow reserve. **European heart journal**, v. 32, n. 3, p. 345-353, 2010.
70. MURPHY, Timothy P. et al. Roll-in experience from the Cardiovascular Outcomes with Renal Atherosclerotic Lesions (CORAL) study. **Journal of Vascular and Interventional Radiology**, v. 25, n. 4, p. 511-520, 2014.
71. TONINO, Pim AL et al. Angiographic versus functional severity of coronary artery stenoses in the FAME study: fractional flow reserve versus angiography in multivessel evaluation. **Journal of the American College of Cardiology**, v. 55, n. 25, p. 2816-2821, 2010.
72. VAN BRUSSEL, Peter M. et al. Hemodynamic measurements for the selection of patients with renal artery stenosis: a systematic review. **JACC: Cardiovascular Interventions**, v. 10, n. 10, p. 973-985, 2017.
73. SIDDIQUI, Tariq S. et al. Renal hemodynamics: theory and practical tips. **Catheterization and Cardiovascular Interventions**, v. 69, n. 6, p. 894-901, 2007.

74. JONES, Noah J. et al. Usefulness of translesional pressure gradient and pharmacological provocation for the assessment of intermediate renal artery disease. **Catheterization and cardiovascular interventions**, v. 68, n. 3, p. 429-434, 2006.
75. DRIEGHE, Benny et al. Assessment of renal artery stenosis: side-by-side comparison of angiography and duplex ultrasound with pressure gradient measurements. **European heart journal**, v. 29, n. 4, p. 517-524, 2008.
76. DODDS, S. R. The haemodynamics of asymmetric stenoses. **European journal of vascular and endovascular surgery**, v. 24, n. 4, p. 332-337, 2002.
77. FELDMAN, Robert L. et al. Hemodynamic significance of the length of a coronary arterial narrowing. **The American journal of cardiology**, v. 41, n. 5, p. 865-871, 1978.
78. BAX, Liesbeth et al. Stent placement in patients with atherosclerotic renal artery stenosis and impaired renal function: a randomized trial. **Annals of internal medicine**, v. 150, n. 12, p. 840-848, 2009.
79. WEINBERG, Mitchell D.; OLIN, Jeffrey W. Stenting for atherosclerotic renal artery stenosis: one poorly designed trial after another. **Cleve Clin J Med**, v. 77, n. 3, p. 164-171, 2010.
80. WHITE, Christopher J. Kiss my astral: one seriously flawed study of renal stenting after another. **Catheterization and Cardiovascular Interventions**, v. 75, n. 2, p. 305-307, 2010.
81. GEORGE, Jon C.; WHITE, Christopher J. Renal artery stenting: lessons from ASTRAL (Angioplasty and Stenting for Renal Artery Lesions). **JACC: Cardiovascular Interventions**, v. 3, n. 7, p. 786-787, 2010.
82. JAFF, Michael R. et al. Significant reduction in systolic blood pressure following renal artery stenting in patients with uncontrolled hypertension: results from the HERCULES trial. **Catheterization and Cardiovascular Interventions**, v. 80, n. 3, p. 343-350, 2012.

83. BLOCH, Michael J. et al. Prevention of recurrent pulmonary edema in patients with bilateral renovascular disease through renal artery stent placement. **American journal of hypertension**, v. 12, n. 1, p. 01-07, 1999.
84. GRAY, Bruce H. et al. Clinical benefit of renal artery angioplasty with stenting for the control of recurrent and refractory congestive heart failure. **Vascular Medicine**, v. 7, n. 4, p. 275-279, 2002.
85. KHOSLA, Sandeep et al. Effects of renal artery stent implantation in patients with renovascular hypertension presenting with unstable angina or congestive heart failure. **American Journal of Cardiology**, v. 80, n. 3, p. 363-366, 1997.
86. WATSON, Paul S. et al. Effect of renal artery stenting on renal function and size in patients with atherosclerotic renovascular disease. **Circulation**, v. 102, n. 14, p. 1671-1677, 2000.
87. VASSALLO, Diana et al. The effect of revascularization in patients with anatomically significant atherosclerotic renovascular disease presenting with high-risk clinical features. **Nephrology Dialysis Transplantation**, v. 33, n. 3, p. 497-506, 2018.
88. BODEN, William E. et al. Optimal medical therapy with or without PCI for stable coronary disease. **New England journal of medicine**, v. 356, n. 15, p. 1503-1516, 2007.
89. TONINO, Pim AL et al. Fractional flow reserve versus angiography for guiding percutaneous coronary intervention. **New England Journal of Medicine**, v. 360, n. 3, p. 213-224, 2009.
90. MANGIACAPRA, Fabio et al. Translesional pressure gradients to predict blood pressure response after renal artery stenting in patients with renovascular hypertension. **Circulation: Cardiovascular Interventions**, v. 3, n. 6, p. 537-542, 2010.
91. MITCHELL, Jason A. et al. Predicting blood pressure improvement in hypertensive patients after renal artery stent placement: renal fractional flow reserve. **Catheterization and Cardiovascular Interventions**, v. 69, n. 5, p. 685-689, 2007.

92. VÉNIANT, Murielle et al. Calcium blockade versus ACE inhibition in clipped and unclipped kidneys of 2K-1C rats. **Kidney international**, v. 46, n. 2, p. 421-429, 1994.
93. KEDDIS, Mira T. et al. Ischaemic nephropathy secondary to atherosclerotic renal artery stenosis: clinical and histopathological correlates. **Nephrology Dialysis Transplantation**, v. 25, n. 11, p. 3615-3622, 2010.
94. GLOVICZKI, Monika L. et al. Blood oxygen level–dependent magnetic resonance imaging identifies cortical hypoxia in severe renovascular disease. **Hypertension**, v. 58, n. 6, p. 1066-1072, 2011.
95. GAROVIC, Vesna D.; TEXTOR, Stephen C. Renovascular hypertension and ischemic nephropathy. **Circulation**, v. 112, n. 9, p. 1362-1374, 2005.
96. TAFUR, Jose D.; WHITE, Christopher J. Renal artery stenosis: when to revascularize in 2017. **Current problems in cardiology**, v. 42, n. 4, p. 110-135, 2017.
97. TEXTOR, Stephen C.; MCKUSICK, Michael M. Renal artery stenosis: if and when to intervene. **Current opinion in nephrology and hypertension**, v. 25, n. 2, p. 144, 2016.
98. TEXTOR, Stephen C.; LERMAN, Lilach O. Paradigm shifts in atherosclerotic renovascular disease: where are we now?. **Journal of the American Society of Nephrology**, v. 26, n. 9, p. 2074-2080, 2015.
99. SAG, Alan Alper et al. Atherosclerotic renal artery stenosis in the post-CORAL era part 1: the renal penumbra concept and next-generation functional diagnostic imaging. **Journal of the American Society of Hypertension**, v. 10, n. 4, p. 360-367, 2016.
100. SAG, Alan Alper et al. Atherosclerotic renal artery stenosis in the post-CORAL era part 2: new directions in transcatheter nephron salvage following flawed revascularization trials. **Journal of the American Society of Hypertension**, v. 10, n. 4, p. 368-377, 2016.

101. LOUTZENHISER, Rodger et al. Renal autoregulation: new perspectives regarding the protective and regulatory roles of the underlying mechanisms. **American Journal of Physiology-Regulatory, Integrative and Comparative Physiology**, v. 290, n. 5, p. R1153-R1167, 2006.
102. FERVENZA, Fernando C. et al. Renal artery stenosis in kidney transplants. **American journal of kidney diseases**, v. 31, n. 1, p. 142-148, 1998.
103. MURPHY, Timothy P. et al. Renal artery stent outcomes: effect of baseline blood pressure, stenosis severity, and translesion pressure gradient. **Journal of the American College of Cardiology**, v. 66, n. 22, p. 2487-2494, 2015.
104. RIMAC, Goran et al. Clinical value of post-percutaneous coronary intervention fractional flow reserve value: A systematic review and meta-analysis. **American heart journal**, v. 183, p. 1-9, 2017.
105. CHRYSANT, George S. et al. Proper Patient Selection Yields Significant and Sustained Reduction in Systolic Blood Pressure Following Renal Artery Stenting in Patients With Uncontrolled Hypertension: Long-Term Results From the HERCULES Trial. **The Journal of Clinical Hypertension**, v. 16, n. 7, p. 497-503, 2014.
106. GHAZANFAR, Abbas et al. Management of transplant renal artery stenosis and its impact on long-term allograft survival: a single-centre experience. **Nephrology Dialysis Transplantation**, v. 26, n. 1, p. 336-343, 2010.
107. PIJLS, N. H. J.; DE BRUYNE, B. Coronary pressure measurement and fractional flow reserve. **Heart**, v. 80, n. 6, p. 539-542, 1998.

Normatização Adotada

Esta tese está de acordo com as normas em vigor no momento desta publicação:

- Referências: adaptado de International Committee of Medical Journals Editors (Vancouver)
- Abreviaturas dos títulos dos periódicos de acordo com List of Journals Indexed in Index Medicus.

11 APÊNDICE

11.1 ATIVIDADE CIENTÍFICA RELACIONADA AO DESENVOLVIMENTO DA TESE

Trabalhos apresentados em congressos e publicados em anais

Manuel Pereira Marques Gomes Júnior, Cláudia Maria Rodrigues Alves, Adriano Henrique Pereira Barbosa, José Augusto Marcondes de Souza, Marco Túlio Souza, Cristiano Freitas de Souza, Ricardo Peressoni Faraco, Marcelo Costa Batista, José Osmar Medina Pestana, Antônio Carlos Carvalho. **Initial Experience with the use of fractional flow reserve in percutaneous intervention of transplant renal artery stenosis.** TCT (Transcatheter Cardiovascular Therapeutics) 2016.

Artigos publicados/enviados para publicação

Gomes Junior MPM, Alves CMR, Barbosa AHP, et al. **Initial experience with the use of fractional flow reserve in the hemodynamic evaluation of transplant renal artery stenosis.** Catheter Cardiovasc Interv. 2018;00:1–7.

12 ANEXOS

Anexo A. Características demográficas, laboratoriais, fisiológicas e angiográficas por paciente.

Idade	65	54	23	37	45	37	46	53	33	33
Sexo	M	M	M	M	M	M	M	M	M	M
Peso (Kg)	109	74,5	53,5	82,8	90,3	78,2	64	73,5	72	87
Altura(m)	1,83	1,75	1,65	1,78	1,71	1,75	1,7	1,79	1,75	1,73
Comorbidades	1,2	1,3	1	1	1	1	1	1,3,4	1	1,2
Doença Base	I	I	SN	I	I	I	I	GNDD	I	Dm
Diálise T(m)	31	26	68	25	13	15	132	58	36	17
TX tempo (m)	9	7	6	4	16	11	31	12	6	8
Biópsia	27/01/2012	04/11/2012	-	-	16/03/2013	23/06/2013	10/05/2013	-	26/09/2013	20/04/2013
Doador	F	F	F	V	F	F	F	F	F	F
Creatinina basal(mg/dL)	2,3	1,9	1,8	1,86	1,33	1,4	1,4	1,59	1,81	1,4
TFG (ml/min)	41	46,8	44	64	86,75	80,4	59,8	49	48	99,45
Tacrolimus(ng/ml)	9,7 (26/06/12)	11,5 (0/03/2013)	2,8 (04/03/2013)	3,6 (08/02/2013)	8,5 (16/06/2013)	4,9 (20/06/2013)	7,8 (30/07/2013)	8,2 (14/05/2014)	2,9 (14/10/2013)	6,5 (03/12/2013)
Menor Cr pós TX	1,3	1,2	1,2	1,1	1,05	1,1	1	0,98	1,3	1
Diagnóstico de Admissão	B	B	B	A,B	A	A,B	B	A,B	B	A,B
Anti-hipertensivos	βbloq, α1 bloq	BCC	βbloq,DA	α1 bloq,BCC,DT	βbloq,BCC, DA	βbloq,BCC, DT	BCC,DT	βbloq, BCC, DT	BCC,DT	βbloq, BCC, DT
Imunossupressor	M,R,T	M,T	M,R,T,O	M,T,E	M,A,T	M,R,T	M,R,T	M,A,T	M,R,T	M,T
Doppler VPS (cm/s)	519	451	384	429	554	432	350	420	368	610
AngioTC	-	-	-	-	25/06/2013	-	-	01/04/2013	-	-
Angio visual (%) estenose	70	90	70	90	70	80	90	80	80	70
Angiografia Quant. (mm)										
Diâmetro máx	5	6,09	5,41	6,9	6,4	4,8	4,1	5,1	5,58	4,84
Diâmetro mín	2,1	1,74	2,6	2,9	2,5	2,4	2,4	1,76	2,01	2,59
Extensão	10,8	14,11	13,71	11	8,8	10,6	9,23	16,6	18,55	13,84
Contraste (ml)	150	160	140	200	160	230	170	200	150	140
Stent (mm)	5,0 x 15	6 x 14	5,0 x 12	7,0 x 12	7,0 x 12	4,5 x 12	4,0 x 12	6,0 x 19	5,0 x 19	4,5 x 15
Gradiente máximo R pré (mmHg)	42	60	32	92	55	45	75	52	38	37
Pd/Pa pré	0,9	0,72	0,89	0,65	0,84	0,79	0,68	0,77	0,88	0,84
Gradientes pressóricos H pré (mmHg)										
máximo:	50	68	35	95	60	50	80	68	45	52
médio:	14	36	20	57	30	32	45	29	19	25
FFR pré	0,88	0,68	0,86	0,6	0,79	0,76	0,65	0,72	0,82	0,81
Gradientes pressóricos H pós (mmHg)										
máximo:	20	15	12	15	10	10	20	30	0	20
médio	11	7	1	10	2	6	9	4	5	6
FFR pós	0,91	0,94	0,99	0,91	0,98	0,92	0,93	0,96	1	0,96
Creatinina 6 m(mg/dL)	2,1	1,57	1,97	1,88	1,77	1,62	1,8	1,69	1,89	1,61
Creatinina 1a (mg/dL)	1,91	2,11	1,73	2,17	1,83	1,55	1,95	1,81	1,68	1,62
TFG 6m(ml/min)	32,1	49,2	46,5	44,6	45,4	53,4	44,2	45,4	45,6	55,4
TFG 1a (mg/dL)	36	34,4	54,4	37,5	43,6	56,4	40,1	41,8	52,6	54,9
PA antes (mmHg)	180/80	140/80	130/90	190/100	182/86	151/90	160/103	140/92	130/80	168/115
PA 6 m (mmHg)	170/90	130/85	120/80	170/90	170/100	142/86	140/100	120/70	130/80	130/90
PA 12m (mmHg)	160/80	135/85	120/80	150/95	160/100	145/90	120/80	120/80	130/80	130/80
n° drogas antes	2	1	2	3	3	3	2	3	2	3
n° drogas 6m	2	1	0	3	2	2	2	2	2	3
n° drogas 12m	2	1	0	3	1	2	2	2	1	2

Sexo: M (masculino)

Comorbidades: 1: Hipertensão arterial sistêmica 2: Diabetes 3: Dislipidemia 4: Tabagismo

Doença de Base: I: Indeterminada SN: Síndrome Nefrótica Dm: Diabetes GNDD: Glomerulonefrite por depósitos densos

TX: Transplante

Doador: F: Falecido V: Vivo

TFG: Taxa de Filtração Glomerular

Antihipertensivos: βbloq: Beta bloqueador α1 bloq: Alfa bloqueador BCC: Bloqueador de canal de cálcio DA: Diurético de Alça DT: Diurético Tiazídico

Imunossupressores: M: Micofenolato de Mofetil T: Tacrolimus R: Rapamicina A: Azatioprina O: Oxibutina

PA: Pressão Arterial Sistêmica

Fonte: Produção do autor.

Anexo B. Características demográficas, laboratoriais e angiográficas.

Medidas Resumo das Características

	Média	Desvio Padrão	Mínimo	Máximo	1° Quartil	Mediana	3° Quartil	N
Idade	42,60	12,42	23,00	65,00	33,00	41,00	53,25	10
Diálise T (m)	42,10	36,41	13,00	132,00	16,50	28,50	60,50	10
Tempo TX (m)	11,00	7,85	4,00	31,00	6,00	8,50	13,00	10
Creatinina Atual	1,61	0,39	0,98	2,30	1,34	1,60	1,87	10
Peso (kg)	78,48	15,20	53,50	109,00	70,00	76,35	87,83	10
Altura (cm)	53,52	83,48	1,70	183,00	1,73	1,77	167,50	10
TFG (ml/min)	66,79	20,88	41,00	99,45	46,10	61,80	87,46	10
Menor Creat pós TX	1,26	0,28	0,80	1,80	1,09	1,25	1,38	10
Angio (%) Estenose	79,00	8,76	70,00	90,00	70,00	80,00	90,00	10
VPS (Doppler)	482,71	80,42	384,00	610,00	429,00	451,00	554,00	7
Angiografia								
D max	5,42	0,84	4,10	6,90	4,83	5,26	6,17	10
D min	2,30	0,38	1,74	2,90	1,95	2,40	2,59	10
Extensão	12,72	3,20	8,80	18,55	10,26	12,36	14,73	10
Angiografia tridimensional								
D max	5,23	0,99	4,08	6,99	4,44	4,90	6,16	9
D min	2,29	0,47	1,60	2,90	1,80	2,58	2,62	9
Stent								
Diam	5,40	1,05	4,00	7,00	4,50	5,00	6,25	10
Ext	14,20	2,82	12,00	19,00	12,00	13,00	16,00	10
Pressão	11,60	1,84	10,00	14,00	10,00	11,00	14,00	10

Fonte: Produção do autor.

Anexo C. Avaliação do comportamento de PAS, PAD, Gradiente sistólico (Grad Sist), Pd/Pa, FFR e número de drogas ao longo do tempo

Medidas-Resumo das características

	Média	Desvio Padrão	Mínimo	Máximo	1° Quartil	Mediana	3° Quartil	N
PAS								
Pré	157,00	22,31	130,00	190,00	136,75	155,50	180,50	10
Pós 6 meses	142,20	20,43	120,00	170,00	127,50	135,00	170,00	10
Pós 1 ano	137,00	15,85	120,00	160,00	120,00	132,50	152,50	10
PAD								
Pré	91,60	11,49	80,00	115,00	80,00	90,00	100,75	10
Pós 6 meses	87,10	9,17	70,00	100,00	80,00	88,00	92,50	10
Pós 1 ano	85,00	7,45	80,00	100,00	80,00	80,00	91,25	10
N° de drogas								
Pré	2,40	0,70	1,00	3,00	2,00	2,50	3,00	10
Pós 6 meses	1,90	0,88	0,00	3,00	1,75	2,00	2,25	10
Pós 1 ano	1,60	0,84	0,00	3,00	1,00	2,00	2,00	10
Pd/Pa	0,80	0,09	0,65	0,93	0,71	0,82	0,88	10
FFR pré	0,76	0,09	0,60	0,88	0,67	0,78	0,83	10
Grad sist								
Repouso	52,30	18,76	32,00	92,00	37,75	47,50	63,75	10
Hiperêmico	60,30	17,85	35,00	95,00	48,75	56,00	71,00	10

Fonte: Produção do autor.

Anexo D. Termo de Consentimento Livre e Esclarecido.



Universidade Federal de São Paulo
Escola Paulista de Medicina

Departamento de Medicina
Disciplina de Cardiologia

HEMODINÂMICA E CARDIOLOGIA INTERVENCIÓNISTA

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

Você está sendo convidado(a) como voluntário(a) a participar da pesquisa:

FLUXO FRACIONADO DE RESERVA (FFR) NA QUANTIFICAÇÃO FUNCIONAL DAS ESTENOSES EM ARTÉRIAS DE RINS TRANSPLANTADOS.

A JUSTIFICATIVA, OS OBJETIVOS E OS PROCEDIMENTOS:

O motivo que nos leva a estudar a reserva de fluxo fracionado em estenoses de artérias de rins transplantados é a possibilidade de avaliar de uma maneira funcional as estenoses nessas artérias, algo que não pode ser realizado pela angiografia convencional.

A pesquisa é justificada devido à existência de um grupo de pacientes que apresentam obstruções moderadas à análise angiográfica e que poderiam ser beneficiados pela intervenção renal percutânea (angioplastia da artéria do enxerto renal).

Os objetivos deste projeto são :

- 1) descrever e padronizar o protocolo de estudo do FFR em pacientes com estenose severa da artéria do enxerto renal (EAER) em um grupo de pacientes selecionados para intervenção percutânea.
- 2) comparar os resultados do FFR em pacientes antes e após o tratamento por angioplastia com stent, estudando a sua correlação com outros parâmetros fisiológicos de gravidade e com os dados obtidos da angiografia.

O procedimento de angioplastia da artéria do enxerto renal não é modificado por este estudo, exceto pela medida dos gradientes translesionais e da FFR, utilizando-se um fio guia medidor de pressão posicionado à partir de um cateter convencional, antes e após administração intra-arterial de 30 mg de papaverina na artéria do enxerto renal.

DESCONFORTOS E RISCOS E BENEFÍCIOS:

Existem desconforto e risco mínimos associados à coleta do material biológico para análise laboratorial: Serão coletados 10 ml de urina e 5 ml de sangue (obtidos por punção venosa periférica) em cada amostra.

FORMA DE ACOMPANHAMENTO E ASSISTÊNCIA:

Os pacientes participantes do protocolo de estudo serão acompanhados por um período de 1 mês através de consultas periódicas semanais onde haverá realização de exame físico e orientações gerais. O endereço para acompanhamento é: Rua Napoleão de Barros, Número 715, bairro Vila Clementino, andar térreo no setor de Hemodinâmica e Cardiologia Intervencionista do Hospital São Paulo – UNIFESP/EPM.

GARANTIA DE ESCLARECIMENTO, LIBERDADE DE RECUSA E GARANTIA DE SIGILO:

Você será esclarecido (a) sobre a pesquisa em qualquer aspecto que desejar. Você é livre para recusar-se a participar, retirar o seu consentimento ou interromper a sua participação a qualquer momento. A sua participação é voluntária e a sua recusa não implica em quaisquer penalidades ou perda de benefícios. A sua participação não determina nenhum privilégio de atendimento neste hospital.

O(s) pesquisador(es) irá(ão) tratar a sua identidade com padrões profissionais de sigilo. Os resultados de exames clínico, laboratorial, da pesquisa, etc serão enviados para você e permanecerão confidenciais. Seu nome ou o material que indique a sua participação não serão liberados sem a sua permissão. Você não será identificado(a) em nenhuma publicação que possa resultar deste estudo. Uma cópia deste consentimento informado será arquivada na **Disciplina de Cardiologia – Setor de Hemodinâmica e Cardiologia Intervencionista da Universidade Federal de São Paulo - UNIFESP** e a outra será fornecida a você.

CUSTOS DA PARTICIPAÇÃO:

A participação no estudo não acarretará em custos para você, bem como não haverá nenhuma compensação financeira por sua participação

DECLARAÇÃO DO(A) PARTICIPANTE OU DO RESPONSÁVEL PELO (A) PARTICIPANTE:

Eu, _____ fui informado (a) dos objetivos da pesquisa acima de maneira clara e detalhada e esclareci as minhas dúvidas. Sei que em qualquer momento poderei solicitar novas informações e modificar minha decisão se assim o desejar. Fui assegurado (a) de que todos os dados desta pesquisa serão confidenciais.

Em caso de dúvidas, poderei consultar algum médico da equipe de hemodinâmica no telefone **(011) 5576-4014 e (011) 5576 -4016**

ou diretamente com o pós graduando Dr. Manuel Pereira Marques Gomes Júnior pelo celular (011) 994473377.

Declaro que concordo em participar desse estudo. Recebi uma cópia deste termo de consentimento livre e esclarecido e me foi dada a oportunidade de ler e esclarecer as minhas dúvidas.

São Paulo, ____ de _____ de 201

PARTICIPANTE

Nome:

PESQUISADOR

Nome:

TESTEMUNHA

Nome:

Anexo E. Carta de Aprovação no Comitê de Ética e Pesquisa

Plataforma Brasil - Ministério da Saúde

Universidade Federal de São Paulo - UNIFESP/ Hospital São Paulo

PROJETO DE PESQUISA

Título: FLUXO FRACIONADO DE RESERVA NA QUANTIFICAÇÃO FUNCIONAL DAS ESTENOSES EM ARTÉRIAS DE RINS TRANSPLANTADOS ; DEFINIÇÃO DO PROTOCOLO

Área Temática:

Pesquisador: Alexandre Vidal Bonfim Versão: 1

Instituição: Universidade Federal de São Paulo - **CAAE:** 02909412.7.0000.5505 UNIFESP/EPM

PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

Número do Parecer: 51518

Data da Relatoria: 16/07/2012

Apresentação do Projeto:

O transplante renal vem sendo realizado como tratamento dos pacientes com insuficiência renal crônica desde 1954. A insuficiência renal crônica é responsável por restringir o paciente à terapia de substituição renal durante várias horas por semana, aumentando as chances de adquirir infecções e contaminações, além de prejudicar sua vida social. Esses fatos podem ser solucionados por meio do transplante renal com bons resultados. Não obstante, o transplante renal pode evoluir com complicações clínicas, decorrentes do uso de fármacos imunossupressores, ou urológicas e vasculares. As complicações vasculares são infrequentes nos transplantes renais, entretanto, figuram como uma das maiores causas de morbimortalidade, ocasionalmente resultando em disfunção do enxerto renal, retirada do enxerto ou morte do receptor. Dentre as complicações vasculares citamos a estenose da artéria do enxerto renal (EAER), a fístula artério-venosa e a

trombose da veia renal. A EAER é a mais frequente e ocorre em 1 a 15% dos pacientes transplantados. O objetivo do estudo presente será de descrever e padronizar o protocolo de estudo do fluxo fracionado de reserva - FFR em pacientes com estenose severa da artéria do enxerto renal em um grupo de pacientes selecionados para intervenção percutânea. Serão analisados inicialmente 10 pacientes com idades de 15 a 65 anos, após assinatura do termo de consentimento livre e esclarecido (TCLE) encaminhados ao Serviço de Cardiologia Intervencionista do Hospital São Paulo/UNIFESP/EPM, com elevada suspeita clínica de EAER, associado à USG Doppler e/ou angio-TC sugestiva de estenose da artéria do enxerto para realização angiografia renal e que, ao ser confirmada a presença desta estenose, tenham indicação de IRP (EAER - 60% à EV). Os pacientes serão internados com 12 horas de antecedência e será realizada hidratação venosa com soro fisiológico a 0,9%, 1ml/kg/h, 12 horas antes e após o exame bem como uso de contraste de baixa osmolaridade para minimizar o risco de nefropatia induzida pelo contraste. Será administrada terapia antiagregante dupla (ácido acetil salicílico ; AAS 300mg dose de ataque e clopidogrel 300 mg dose de ataque 12 horas antes do procedimento seguindo as diretrizes vigentes para evitar trombose do stent). Será mantido 100 mg de AAS por período indefinido e 75 mg de clopidogrel durante 30 dias).

Metodologia de Análise de Dados:

Análise de sucesso do procedimento Angiográfico: Será considerado sucesso angiográfico do procedimento quando, após a IRP, for constatado a resolução da estenose (residual; 30%)⁷ e ausência de complicação maior. Funcional Obedecendo aos princípios da equação hidráulica desenvolvida para o cálculo do FFR renal demonstrado no estudo, parte-se do princípio que, após a normalização do fluxo com a resolução da estenose previamente existente, não haverá mais diferença pressórica entre a pressão distal ao local tratado e a pressão proximal ($P_d = P_a$) o que significa que a relação $P_d/P_a = 1$. Da mesma maneira, estima-se resolução dos gradientes translesionais pressóricos sistólico e médio.

Em termos de análise da melhora da função renal utilizaremos a dosagens de marcadores de injúria renal desenvolvidos e validados para predizer o grau de disfunção renal. O parâmetro laboratorial mais utilizado para o diagnóstico clínico de

insuficiência renal aguda (IRA) é a elevação da creatinina plasmática. Entretanto, é necessário que a filtração glomerular tenha sido reduzida em 50% para que ocorra aumento da creatinina. O biomarcador ideal deveria ser de dosagem fácil e rápida, obtido de forma minimamente invasiva, capaz de detectar precocemente a lesão tubular e refletir a melhora e piora da função renal. Atualmente, considera-se a kidney injury molecule-1 (KIM-1), a interleucina 18 (IL-18) e a neutrophil gelatinase-associated lipocalin (NGAL) e a Cistatina C como as moléculas urinárias com maior potencial de detecção precoce de lesão renal aguda para uso clínico. Os pacientes submetidos a transplante renal, os estudos mostram sensibilidade e especificidade de 90% e 83% respectivamente em predizer IRA (cut-off de 53pg/ml) dosados 2 horas após o transplante. Também avaliaram a dosagem de IL 18 com excelente resultado em predizer IRA no pós transplante renal. Dessa forma as dosagens dos marcadores de injúria renal (IL 18, NGAL e KIM 1 urinários e Cistatina C sérica) seriam realizadas logo antes do procedimento (tempo zero), 6, 12, 24 e 48 horas após a IRP e seus valores seriam comparados com as dosagens de creatinina plasmáticas dosadas 12 horas antes da IRP, 12 e 72 horas após a IRP²¹. Assim, poderíamos avaliar os efeitos do procedimento (manipulação da estenose arterial, nefropatia induzida pelo contraste) associados com a melhora da perfusão do parênquima renal após a resolução da estenose.

Objetivo da Pesquisa:

- 1.Descrever e padronizar o protocolo de estudo do FFR em pacientes com estenose severa da artéria do enxerto renal em um grupo de pacientes selecionados para intervenção percutânea.
- 2.Comparar os resultados obtidos nas medidas diretas de gradiente basal (pré e pós estenose) em repouso e após estímulo hiperêmico obtidos pelo fio-guia medidor de pressão.
- 3.Comparar os resultados do FFR em pacientes antes e após o tratamento por angioplastia com stent, estudando sua relação com marcadores de função renal.

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

Risco do procedimento independe da pesquisa. Desconforto moderado

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

Considerações do pesquisador: A estenose da artéria do enxerto renal (EAER) corresponde à complicação vascular mais prevalente após o transplante renal e está associado com elevada morbimortalidade. As limitações dos exames não invasivos para seu diagnóstico são bem definidas e a angiografia da artéria do enxerto renal permanece como padrão ouro para o diagnóstico e definição terapêutica. Não obstante encontramos resultados discordantes entre os achados clínicos e a angiografia. A utilização do fluxo fracionado de reserva renal para melhor estratificação das EAER pode ajudar na melhor seleção de pacientes para tratamento percutâneo, reduzindo riscos e preservando recursos.

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

Folha de rosto apresentada adequadamente

Recomendações:

Adequar o TCLE conforme solicitação abaixo

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

Quanto ao TCLE:

Deve ser descrita em forma de convite ao participante da pesquisa, com palavras simples e clara do objetivo e do procedimento, se possível não havendo siglas, de forma compreensível ao paciente leigo.

Deixar claro no TCLE o que é rotina do procedimento e o que será a pesquisa, assim como os riscos e desconfortos; O TCLE deve conter os dados do CEP.

Situação do Parecer:

Pendente

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

Considerações Finais a critério do CEP:

O colegiado acatou o parecer do relator. Projeto pendente.

SAO PAULO, 06 de Julho de 2012

Assinado por: José Osmar Medina Pestana

Plataforma Brasil - Ministério da Saúde

Universidade Federal de São Paulo - UNIFESP/ Hospital São Paulo

PROJETO DE PESQUISA

Título: FLUXO FRACIONADO DE RESERVA NA QUANTIFICAÇÃO FUNCIONAL DAS ESTENOSES EM ARTÉRIAS DE RINS TRANSPLANTADOS ; DEFINIÇÃO DO PROTOCOLO

Área Temática:

Pesquisador: Alexandre Vidal Bonfim **Versão:** 2

Instituição: Universidade Federal de São Paulo - **CAAE:** 02909412.7.0000.5505 UNIFESP/EPM

PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

Número do Parecer: 56527

Data da Relatoria: 16/07/2012

Apresentação do Projeto:

Conforme parecer consubstanciado de Nº 51518

Objetivo da Pesquisa:

Conforme parecer consubstanciado de Nº 51518

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

Conforme parecer consubstanciado de Nº 51518

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

Conforme parecer consubstanciado de Nº 51518

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

Conforme parecer consubstanciado de Nº 51518

Recomendações:

Conforme parecer consubstanciado de Nº 51518

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

Pendência atendida

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

Considerações Finais a critério do CEP:

O colegiado acata o parecer do relator. Projeto Aprovado

SAO PAULO, 16 de Julho de 2012

Assinado por: José Osmar Medina Pestana



Universidade Federal de São Paulo
Escola Paulista de Medicina

Comitê de Ética em Pesquisa
Hospital São Paulo

São Paulo, 04 de outubro de 2016.

Ilmo. Sr.

Pesquisador: Alexandre Vidal Bonfim

Universidade Federal de São Paulo/Hospital São Paulo

Ref.: Projeto CAAE 02909412.7.0000.5505

Projeto de pesquisa "FLUXO FRACIONADO DE RESERVA NA QUANTIFICAÇÃO FUNCIONAL DAS ESTENOSES EM ARTÉRIAS DE RINS TRANSPLANTADOS DEFINIÇÃO DO PROTOCOLO".

Prezado(a) Pesquisador(a),

O Comitê de Ética em Pesquisa da Universidade Federal de São Paulo/Hospital São Paulo **ANALISOU E APROVOU** a solicitação de troca de investigador principal.

NOVO PESQUISADOR: Manuel Marques Gomes – CPF: 008.347.864-78

Atenciosamente,

Prof. Dr. Miguel Roberto Jorge
Coordenador do Comitê de Ética em Pesquisa
UNIFESP/HSP

Prof. Dr. Miguel Roberto Jorge
Coordenador do Comitê de Ética em Pesquisa da
Universidade Federal de São Paulo/ Hospital São Paulo

Anexo F: Artigo publicado

Received: 30 March 2017 | Revised: 7 November 2017 | Accepted: 25 November 2017
DOI: 10.1002/ccd.27476

ORIGINAL STUDIES

WILEY

Initial experience with the use of fractional flow reserve in the hemodynamic evaluation of transplant renal artery stenosis

Manuel Pereira Marques Gomes Júnior, MD¹  |
Cláudia Maria Rodrigues Alves, MD, PhD¹ |
Adriano Henrique Pereira Barbosa, MD, PhD¹ | Adriano Caixeta, MD, PhD¹ |
Marcelo Costa Batista, MD, PhD² | José Osmar Medina Pestana, MD² |
Antônio Carlos Carvalho, MD³

¹Interventional Cardiology Catheterization Laboratory Unit, Cardiology Division, Universidade Federal de São Paulo, Escola Paulista de Medicina, UNIFESP/EPM, São Paulo, SP, Brazil

²Departament of Nefrology, Universidade Federal de São Paulo, Escola Paulista de Medicina, UNIFESP/EPM, São Paulo, SP, Brazil

³Cardiology Division, Universidade Federal de São Paulo, Escola Paulista de Medicina, UNIFESP/EPM, São Paulo, SP, Brazil

Correspondence

Manuel Pereira Marques Gomes Júnior,
Rua Alves Guimarães, 408-82 Pinheiros-
São Paulo, CEP: 05410000, SP Brazil.
Email: manueimgomes@ig.com.br

Funding information

None.

Abstract

Objective: To describe and standardize an original protocol for fractional flow reserve (FFR) pre and postangioplasty in an initial series of patients with clinically manifested transplant renal artery stenosis (TRAS).

Background: There is no data in the literature about the use of FFR in TRAS.

Methods: Patients with TRAS detected in a noninvasive study were referred to diagnostic angiography and stenosis considered visually severe ($\geq 60\%$) were included. After selective cannulation, a PressureWire 0.014" (Certus™—St. Jude Medical) was advanced to the distal portion of the vessel. Resting Pd/Pa ratio (ratio of mean distal to lesion and mean proximal pressures) and translesional systolic pressure gradient were obtained and FFR and hyperemic translesional systolic and mean pressure gradients (HSG and HMG) were registered after papaverine induced maximum hyperemia—pre and poststent implantation. Creatinine levels and office blood pressure measurements were registered at the baseline, 6 and 12 months after intervention.

Results: Ten consecutive patients had successful stent implantation and were included. After treatment, significant increase in FFR (0.76 ± 0.09 vs. 0.96 ± 0.04 , $P < 0.001$) and reduction in systolic hyperemic gradients (-41.40 ± 19.18 , $P < 0.001$) and mean (-24.00 ± 11.65 , $P < 0.001$) were observed. A strong negative correlation was observed between FFR and percent stenosis diameter—%SD ($r = -0.89$, $P < 0.001$) and HSG ($r = -0.9$, $P < 0.001$) as well as a strong positive correlation between FFR and baseline Pd/Pa ratio ($r = 0.9$, $P < 0.001$).

Conclusion: FFR was a well-tolerated, valid and reproducible tool during percutaneous intervention for TRAS. Good correlation was observed between FFR and others hemodynamic parameters of lesion severity.

KEYWORDS

angioplasty, fractional flow reserve, kidney transplantation, renal artery obstruction

1 | INTRODUCTION

Transplant renal artery stenosis (TRAS) is the main vascular complication of renal transplant, responsible for at least 75% of the cases. Although often asymptomatic and underdiagnosed, it is responsible for

1–5% of the resistant hypertension cases and the leading cause of graft dysfunction and premature death of the receiver [1].

TRAS has widely varying prevalence in the literature, from 1 to 23% [2,3], due to different factors: the expansion in the use of noninvasive diagnostic methods as a screening tool, the differences in

anastomosis techniques and graft preservation and also the absence of clear standardization of diagnostic criteria, especially regarding the definition of hemodynamically significant disease.

Angiography remains as gold standard for TRAS diagnosis. However, the precise correlation between the hemodynamic repercussion and the severity of stenosis measured remains under evaluation, with a great heterogeneity in the values used as threshold for surgical or percutaneous revascularization [3,4].

Fractional flow reserve (FFR) is the method of choice for the evaluation of the hemodynamic repercussion of epicardial stenosis in patients with coronary artery disease. Its use in candidate selection for myocardial revascularization is associated with a significant reduction in the incidence of cardiovascular events and costs [5]. More recent studies have indicated that the same principle can assist the identification of patients with stenosis in the native renal arteries with potential benefit of the revascularization therapy (renal FFR) [6,7].

There is no data in the literature about the use of fractional flow reserve in TRAS and the effect of papaverine to induce hyperemia in transplanted kidneys. The present study aims to describe and standardize an original protocol for FFR pre and postangioplasty in an initial series of patients with clinically manifested TRAS and unambiguous obstructive lesions to angiography.

2 | MATERIALS AND METHODS

Initial screening included all post kidney transplant patients between 15 and 65 years old with clinically manifest resistant hypertension and/or graft dysfunction and a noninvasive evaluation (by Doppler ultrasonography or angiotomography) suggestive of TRAS, admitted to the Interventional Cardiology Catheterization Laboratory of the Hospital São Paulo (Paulista Medical School of the Federal University of São Paulo—UNIFESP/EPM) to do intention-to-treat diagnostic renal angiography. Ten consecutive patients were included in the study, presenting stenosis considered visually severe with favorable anatomy for *ad hoc* interventional treatment and submitted to successful stent implantation. The Research Ethics Committee approved the study protocol (51.518-CEP/Unifesp) and all patients signed the Informed Consent Form.

Demographic and clinical related data were registered, as well as hemodialysis treatment time, graft type (living or cadaveric donor), transplantation time, associated drug therapy and creatinine and blood pressure levels (baseline, 6 and 12 months after the procedure). The glomerular filtration rate was estimated by CKD-EPI equation [8].

Resistant arterial hypertension was defined by the presence of randomly measured pressure levels over 140/90 mmHg, under the use of three antihypertensive medications in optimized dosage (one of them, thiazidic diuretics) or the use of four medications (one thiazidic) in optimized dosage, independently of blood pressure levels. Graft dysfunction was defined as an elevation over 50% from baseline serum creatinine levels [9,10].

All patients received intravenous hydration with saline solution—(1 ml/Kg/h—12 h before and after the procedure)—and an initial dose of 300 mg of acetylsalicylic acid (ASA) and 300 mg of dipyridol.

2.1 | Renal angiography

The angiographies were performed exclusively through ipsilateral femoral access to the graft, using rotational technique with three-dimensional reconstruction [11]. Exams were done in a Philips Allure FD10 (*flat panel*) and images processed with a Philips Allure 3D-RA software. Stenosis visually quantified as $\geq 60\%$ by two experienced interventionists were classified as severe. The computed quantitative analysis of stenosis severity was performed offline by a skilled technician without knowledge of hemodynamic data and visual estimation. The Minimal Luminal Diameter (MLD) was measured at the most obstructed part of the vessel in the segment of interest and Reference Diameter (Dref) as the nearest normal vascular segment. In the case of ostial lesions (extension ≤ 5.0 mm from the arterial anastomosis) the vascular segment distal to the stenosis was used as reference. Percent stenosis diameter (%SD) was calculated by the following equation: $\%SD = 1 - (MLD/Dref) \times 100$ [12]. Control angiography by rotational technique was repeated after percutaneous treatment in all patients.

2.2 | Pressure measurements

Selective catheterization of the renal grafts was obtained with guiding catheters 6F or 7F without side holes. Before angioplasty, unfractionated heparin (60 U/kg) was administered intravenously in all patients. After calibration and equalization of the system, the pressure transducer of the guidewire 0.014" (Pressure-Wire®, Radi Medical Systems Uppsala, Sweden) was positioned after the stenosis and simultaneous pressure measurements were obtained in the aorta (aortic pressure—Pa) from the distal end of the guide catheter, and distal to the lesion (distal pressure—Pd), obtained with the pressure wire. Sequentially, the systolic and mean translesional pressure gradients were registered as well as the relation of basal Pd/Pa pressures. Subsequently—30 mg of the endothelium-independent vasodilator papaverine diluted in 8 ml of saline was injected via guiding-catheter for induction of hyperemia [6,13,14]. With the guiding catheter retracted from the graft artery (to prevent pressure dumping), the translesional hyperemic systolic gradient (HSG), calculated as the maximum systolic gradient under hyperemic stimulus, and FFR (defined by the ratio of the distal and proximal mean pressure to the stenosis during the peak of hyperemia) were registered.

After stent implantation, pressure registers under maximal hyperemia were repeated— as previously described.

2.3 | TRAS angioplasty

Angioplasty with conventional balloon-expandable stent implantation was performed in all patients. The need for pre or post dilatation with balloon remained at operator's discretion. Angiographic success was defined by resolution of the target lesion (presence of residual stenosis $< 30\%$) in the absence of major complication.

TABLE 1 Clinical and demographic characteristics

Variables	Value
Age (years)	42.6 ± 12.4
Male	10 (100)
Weight (kg)	78.48 ± 15.2
Height (cm)	174.4 ± 5.0
Comorbidities	
Arterial hypertension	10 (100)
Diabetes	2 (20)
Dyslipidemia	2 (20)
Smoking	1 (10)
Admission diagnosis	
Refractory hypertension	5 (50)
Graft impairment	9 (90)
Baseline creatinine (mg/dl)	1.61 ± 0.4
Creatinine after 6 months (mg/dl)	1.79 ± 0.17*
Creatinine after 1 year (mg/dl)	1.84 ± 0.20*
Baseline creatinine clearance (ml/min/1.73 m ²)	66 ± 26.3
Systolic/diastolic blood pressure	
Before procedure	157.0 ± 22.3/ 91.6 ± 11.49
After 6 months	142.2 ± 20.43/ 87.10 ± 9.17**
After 12 months	137.0 ± 15.85/ 85.0 ± 7.45**
Antihypertensive medications, n	
Before procedure	240 ± 0.70
After 6 months	1.90 ± 0.88 ⁺
After 12 months	1.60 ± 0.84 ⁺
Duration of hemodialysis (months)	42.1 ± 36.4
Time after transplant (months)	11.0 ± 7.8

Data presented as n (%) or mean ± SD, **P* = 0.07, ***P* < 0.001

⁺*P* = 0.005 (all comparisons between each time period and baseline).

All patients were instructed to maintain double antiplatelet therapy with 100 mg/day of ASA and 75 mg/day of clopidogrel for at least 30 days, followed by use of ASA for an indefinite period.

2.4 | Statistical analysis

Categorical variables were presented as absolute and relative frequencies, while numerical variables were expressed as summary measures (average, standard deviation interquartile range).

Student's *t* test for parallel sample was used for the comparison of means between two different moments. For the comparison of means between three moments, we used the analysis of variance (ANOVA) with repeated measures. Normal distributions of data were tested by the Kolmogorov-Smirnov test. When verifying differences of means in ANOVA with repeated measures, the contrasts with Bonferroni correction were used to identify the moments that presented the differences. The linear association between two numerical variables was evaluated using the Pearson correlation coefficient.

For all the statistical tests, a significance level of 5% was used. The statistical analyzes were performed using the SPSS 20.0 (SPSS, Chicago, IL) and STATA 12 (StataCorp. 2011) softwares.

3 | RESULTS

From July 2012 to December 2013 ten male patients with established diagnosis of TRAS- and an average age of 42.6 ± 12.4 years old were included in the study. Resistant hypertension was present in 5 patients and graft dysfunction in 9. Demographic and clinical data are described in Table 1. Mean visual %SD quantified in this group was 79 ± 8.7% and the mean MLD was 2.29 ± 0.5 mm. An example of three-dimensional rotational angiography and FFR before and after angioplasty treatment is observed in Figure 1.

In all patients, the hyperemic systolic gradient was over 21 mmHg (mean: 60.3 ± 17.8) and the hyperemic mean gradient over 10 mmHg (30.70 ± 12.8). In addition, the values of *Pd/Pa* ratio at rest (mean 0.80 ± 0.09) and under maximal hyperemic stimulation (FFR = 0.76 ± 0.09) were less than 0.9 in all cases. The baseline angiographic and hemodynamic data are shown in Table 2.

The translesional systolic pressure gradients rose from a baseline 52.30 ± 18.77 to 60.3 ± 17.85 mmHg after papaverine administration (*P* < 0.001). Additionally, a significant reduction in *Pd/Pa* ratio at rest after hyperemic stimulus (−0.04 ± 0.01, *P* < 0.001) was also observed.

Angiographic success was obtained in all cases. There were no immediate complications related to the papaverine infusion or stent implantation. The mean diameter of the endoprostheses used was 5.4 ± 1.0 mm and the extension, 14.2 ± 2.8 mm. Mean release pressure was 11.6 ± 1.8 ATM and postdilatation was performed in six cases.

As shown in Table 3, significant reductions in systolic hyperemic systolic (−41.40 ± 19.18, *P* < 0.001) and hyperemic mean gradients (−24.00 ± 11.65, *P* < 0.001) were observed after treatment. There was also a significant increase in the postintervention FFR (0.96 ± 0.04, *P* < 0.001).

Baseline creatinine levels (1.61 ± 0.39 mg/dl) at 6 months (1.79 ± 0.17 mg/dl) and 1 year follow-up (1.84 ± 0.20 mg/dl, *P* = 0.073) were similar.

There was a significant reduction in office systolic blood pressure (*P* < 0.001) and number of antihypertensive drugs at 6 (*P* = 0.005) and 12 months (*P* < 0.001 and *P* = 0.005 respectively) of follow-up (Table 1). For diastolic blood pressure, no differences were demonstrated (*P* = 0.239) at follow-up.

A strong negative correlation was observed between FFR and %SD (*r* = −0.89, *P* < 0.001) and HSG (*r* = −0.9, *P* < 0.001) as well as a strong positive correlation between FFR and basal *Pd/Pa* ratio (*r* = 0.9, *P* < 0.001). On the other hand, there was no correlation between FFR values and minimum luminal diameter (*P* = 0.78). These correlations can be observed in the scatter plots in Figure 2.

4 | DISCUSSION

TRAS occurs most commonly between the third month and the second year after transplantation and has a multifactorial etiology, depending on location of obstruction and time of evolution. Although the paucity of randomized studies reflects the lack of consensus regarding the ideal

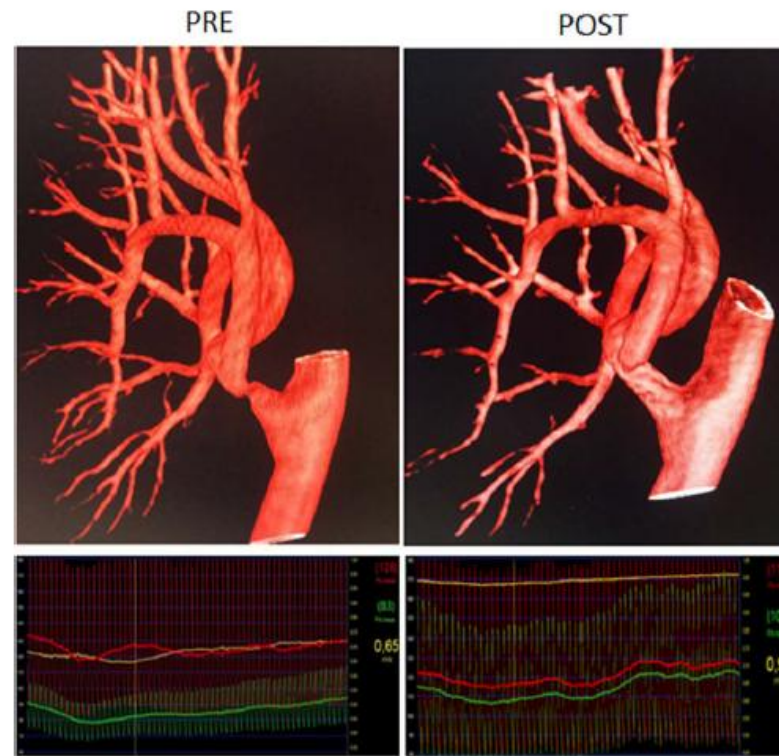


FIGURE 1 Representative example of 3D rotational angiography and hemodynamic measurements (fractional flow reserve—FFR) at two moments: pre- and postangioplasty with stent implantation [Color figure can be viewed at wileyonlinelibrary.com]

treatment of TRAS, stable patients with no evidence of complications related to graft perfusion have been treated in a conservative manner, while those presenting with refractory hypertension and/or renal function deterioration are submitted to surgical reconstruction or percutaneous treatment [3,4]. The interventional treatment (angioplasty with balloon and/or stent implantation) is the most commonly used revascularization modality, with angiographic success rates over 90% and clinical success from 65.5 to 94% [1,3,15].

Angiography is the main tool for therapeutic indication and planning, however, a great variability in the criteria used to define significant disease have obvious implications on therapeutic choices and reports of results. In some series, arbitrary criteria based on translesional systolic gradients measured with small caliber catheters (4F)

have been used in combination with angiographic data to select candidates for revascularization [9,16–18].

In the evaluation of stenosis in native kidneys, where the clinical benefit of revascularization therapy remains under discussion [19,20], methods associated with traditional angiography based on hemodynamic criteria have been used to elucidate the degree of luminal reduction capable of impairing renal perfusion. Pressure wires, widely used in the coronary interventions, have allowed more precise measurement of translesional pressure gradients, overcoming the inaccuracies and risks observed with angiographic catheters [21].

The use of hyperemic stimulation to maximize blood flow through renal stenosis, allows for a better characterization of the hemodynamic

TABLE 2 Angiographic and hemodynamic data

Basal hemodynamic data	
Pd/Pa ratio	0.80 ± 0.09
Systolic gradient	52.30 ± 18.76
Hyperemic hemodynamic data	
FFR	0.76 ± 0.09*
Systolic gradient	60.3 ± 17.8*
Mean gradient	30.70 ± 12.9

Data presented as mean ± SD.

%SD = percent stenosis diameter, QCA = quantitative computerized angiography, FFR = fractional flow reserve.

* $P < 0.001$ for both comparisons between basal and hyperemic data.

TABLE 3 Measures of fractional flow reserve, hyperemic systolic gradient, and hyperemic mean gradient pre and postangioplasty

	Pre	Post	Difference between pre and post	P
FFR	0.76 ± 0.09	0.96 ± 0.04	0.20 ± 0.08	<0.001
HSG	60.30 ± 17.85	18.90 ± 12.61	−41.40 ± 19.18	<0.001
HMG	30.70 ± 12.88	6.70 ± 3.77	−24.00 ± 11.65	<0.001

Data presented as mean ± SD.

FFR = fractional flow reserve; HSG = hyperemic systolic gradient; HMG = hyperemic mean gradient; P = descriptive level paired Student t test; Kolmogorov-Smirnov test for normality: FFR ($P = 0.979$), GSH ($P = 0.927$), and GMH ($P = 0.994$).

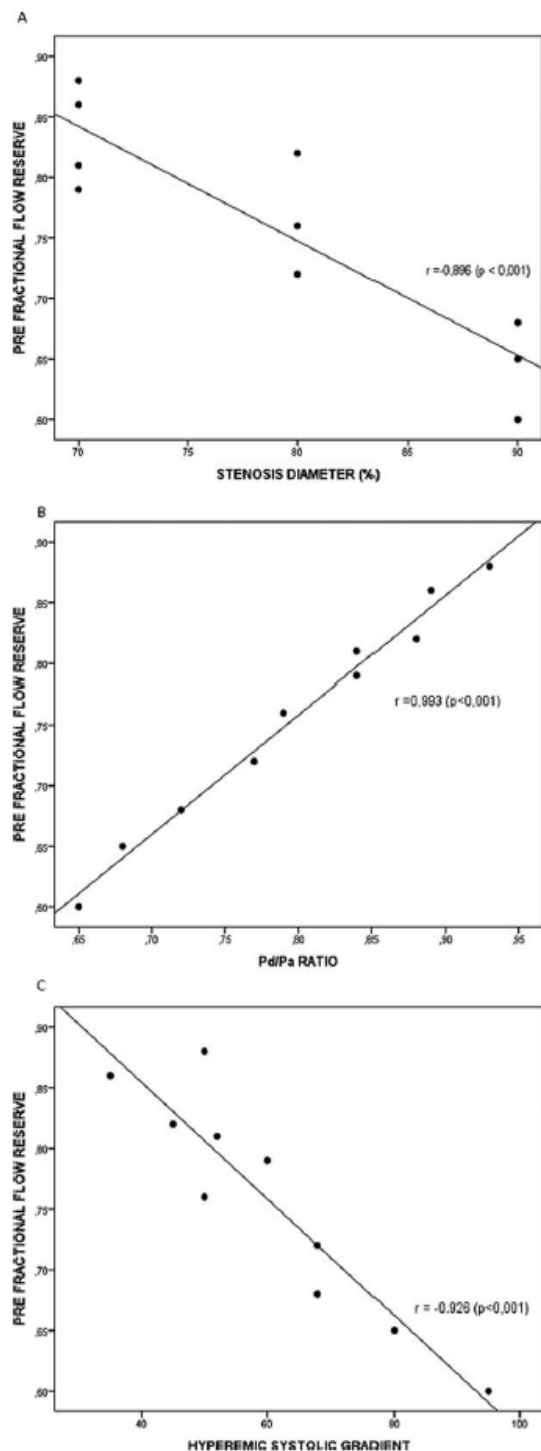


FIGURE 2 Correlations between fractional flow reserve (FFR) and A, stenosis diameter (%); B, Pd/Pa ratio, and C, hyperemic systolic gradient (HSG)

repercussion of such lesions. Incremental doses of intra-arterial papaverine determine the progressive increase in the translesional pressure gradient in native renal stenosis, with maximum values reached at doses between 24 mm and 32 mg [14].

In 2006, De Bruyne et al. using pressure wires demonstrated that the relation between distal and proximal stenosis pressures (Pd/Pa) ≤ 0.9 was associated with a significant increase in plasma renin concentration, proposing this value as an index of renal ischemia [16]. Subsequently, several studies have proved the usefulness of hemodynamic assessment also in the physiological evaluation of stenosis in native kidneys (renal FFR) [7,14,22,23] showing significant increase in renin production when HSG >21 mmHg and FFR < 0.9 [6,13].

The clinical benefit of revascularization based on functional data in this group of patients with renovascular hypertension has also been controversial. While Mitchell et al. demonstrated better blood pressure control in those patients with FFR < 0.8 submitted to percutaneous intervention [21], two more recent publications failed to demonstrate the benefit of hemodynamic evaluation in predicting improvement, regarding pressure control and renal function during the clinical follow-up [24,25].

The renal circulation presents a less pronounced and more variable vasodilator reserve than the coronary microcirculation, what may explain a lower predictive value of renal FFR in response to the treatment. It also explains why the predictive value of basal and under maximal hyperemia gradients have been shown to be so similar and can be used in a complementary way in the physiological evaluation of obstructions [7,13,23].

In our study, we explored a small group of patients with a high probability of hemodynamically significant TRAS for a first description of the utilization of hemodynamic parameters to guide revascularization. Our baseline angiographic and hemodynamic data confirm the suitability of the selection, with all the individuals presenting indexes compatible with severe stenosis (Tables 1 and 2).

Functional evaluation of TRAS under maximal hyperemic stimulation was technically safe and reproducible and there were no complications related to papaverine infusion or to blood pressure measurements. The observed significant changes on hemodynamic data (Pd/Pa ratio and translesional pressure gradients) after the drug indicate that vasodilation was obtained in the scenario of TRAS with papaverine. We confirm a good correlation of FFR of the transplant renal artery with hemodynamic data previously validated in the analysis of ischemia in stenosis in native kidneys. It is fair to suppose that the limits of significant FFR reduction, defined for the native kidney, would also be found in the transplanted kidneys, whose parenchyma would remain sensitive to the same degrees of pressure reduction and hypoperfusion.

Despite the good correlation of FFR with the percentage of visually estimated stenosis, minimum luminal diameter failed to show a direct correlation. The presence of eccentric lesions, poststenotic dilatation and positive vascular remodeling could explain an overestimation of the visual quantification of lesions. Other factors such as lesion extension, roughness and eccentricity of plaques—and not only the degree of luminal reduction—have direct implications on the flow limitation imposed by the lesions, which could contribute to this observed divergence between angiographic and physiological data.

Differently from most patients with stenosis in native kidneys, patients with TRAS have only one functioning kidney exposed to chronic flow restriction. It is possible that the benefit obtained by restoring the adequate graft perfusion is more pronounced in this

specific group of patients. So far, there is no randomized clinical trial demonstrating the efficacy of percutaneous treatment of TRAS, when compared to other modalities (medical and surgical). However, data from the available retrospective studies indicate high rates of clinical and immediate angiographic success (mainly after routine use of the stents) [3].

It is our belief that inclusion of FFR for the basal evaluation of TRAS may improve our ability of selecting patients with the greatest probability of benefit, limiting futile procedures. Additionally, a minimum value could be empirically set as a cutoff to be reached after stenting. Additional studies must confirm if these parameters sustain clinical relevance.

Finally, other possible etiologies for the development of hypertension or progressive renal failure after renal transplant are known and there are evidences that the clinical repercussion of TRAS may be overestimated in patients with renal insufficiency and chronic allograft rejection [26]. Although our small group had important hemodynamic signs of ischemia and improvement of arterial hypertension was observed in 1-year follow-up, the lack of improvement in kidney function is worrisome. Thus, the use of hemodynamic data could help to elucidate the real role of TRAS in the genesis of graft dysfunction. The benefit of hemodynamic evaluation and revascularization could also be expanded to those patients with angiographically moderate stenosis, in whom the benefit of revascularization is even more questionable.

5 | CONCLUSION

The results of our study suggest that FFR under hyperemic stimulus with papaverine is a valid, reproducible and well tolerated method in evaluating the hemodynamic impact of stenosis in the transplanted kidney arteries, before and after percutaneous treatment, presenting good correlation with other hemodynamic parameters, previously validated in the functional evaluation of arterial stenosis in native kidneys. The possibility of expanding the application of this method in the evaluation of functional significance of intermediate lesions, in the immediate evaluation of the outcome of interventional treatment and, especially, in the association with the clinical response to the treatment, should be explored in larger populations.

CONFLICT OF INTEREST

Nothing to report.

REFERENCES

- [1] Abate MT, Kaur J, Suh H, Darras F, Mani A, Nord EP. The use of drug eluting stents in the management of transplanted renal artery stenosis. *Am J Transplant* 2011;11:2235–2241.
- [2] Del Pozo M, Martí J, Guirado L, et al. Angioplasty and stent treatment of transplant renal artery stenosis. *Nefrologia* 2012;32:455–458.
- [3] Ngo AT, Markar SR, De Lijster MS, et al. A systematic review of outcomes following percutaneous transluminal angioplasty and stenting in the treatment of transplant renal artery stenosis. *Cardiovasc Interv Radiol* 2015;38:1573–1588.
- [4] Bruno S, Remuzzi G, Ruggenenti P. Transplant renal artery stenosis. *J Am Soc Nephrol* 2004;15:134–141.
- [5] Tonino PAL, De Bruyne B, Pijls NHJ, et al. Fractional flow reserve versus angiography for guiding percutaneous coronary intervention. *N Engl J Med* 2009;360:213–224.
- [6] Kapoor N, Fahsah I, Karim R, et al. Physiological assessment of renal artery stenosis: Comparison of resting with hyperemic renal pressure measurements. *Catheter Cardiovasc Interv* 2010;76:726–732.
- [7] Kadziela J, Witkowski A, Januszewicz A, et al. Assessment of renal artery stenosis using both resting pressures ratio and fractional flow reserve-relationship to angiography and ultrasonography. *Blood Press* 2011;20:211–217.
- [8] Levey AS, Stevens LA, Schmid CH, et al. A new equation to estimate glomerular filtration rate. *Ann Intern Med* 2009;150:604–612.
- [9] Hagen G, Wadström J, Magnusson M, Magnusson A. Outcome after percutaneous transluminal angioplasty of arterial stenosis in renal transplant patients. *Acta Radiol* 2009;50:270–275.
- [10] Calhoun DA, Jones D, Textor S, et al. Resistant hypertension: Diagnosis, evaluation, and treatment: a scientific statement from the American Heart Association Professional Education Committee of the Council for High Blood Pressure Research. *Circulation* 2008;117:e510–e526.
- [11] Souza RA, Barbosa AHP, Pimentel LC, et al. Tridimensional rotational angiography (3D-RA) as a diagnostic tool for patients with transplant renal artery stenosis. *Rev Bras Cardiol Invasiva* 2011;19:78–83.
- [12] Uehata A, Matsuguchi T, Bittl JA, et al. Accuracy of electronic digital calipers compared with quantitative angiography in measuring coronary arterial diameter. *Circulation* 1993;88:1724–1729.
- [13] Leeser MA, Varma J, Shapira A, et al. Prediction of hypertension improvement after stenting of renal artery stenosis: Comparative accuracy of translesional pressure gradients, intravascular ultrasound, and angiography. *J Am Coll Cardiol* 2009;53:2363–2371.
- [14] Subramanian R, White CJ, Rosenfield K, et al. Renal fractional flow reserve: A hemodynamic evaluation of moderate renal artery stenoses. *Catheter Cardiovasc Interv* 2005;64:480–486.
- [15] da Silva RG, Lima VC, Amorim JE, et al. Angioplasty with stent is the preferred therapy for posttransplant renal artery stenosis. *Transplant Proc* 2002;34:514–515.
- [16] De Bruyne B, Manoharan G, Pijls NHJ, et al. Assessment of renal artery stenosis by gradient e measurements. *J Am Coll Cardiol* 2006;48:1851–1855.
- [17] Chen W, Kayler LK, Zand MS, et al. Transplant renal artery stenosis: Clinical manifestations, diagnosis and therapy. *Clin Kidney J* 2015;8:71–78.
- [18] Willicombe M, Sandhu B, Brookes P, et al. Postanastomotic transplant renal artery stenosis: Association with *de novo* class ii donor-specific antibodies. *Am J Transplant* 2014;14:133–143.
- [19] ASTRAL Investigators, Wheatley K, Ives N, Gray R, et al. Revascularization versus medical therapy for renal-artery stenosis. *N Engl J Med* 2009;361:1953–1962.
- [20] Cooper CJ, Murphy TP, Cutlip DE, et al. Stenting and medical therapy for atherosclerotic renal-artery stenosis. *N Engl J Med* 2014;370:13–22.
- [21] Colyer WR, Jr., Cooper CJ, Burket MW, Thomas WJ. Utility of a 0.014" pressure-sensing guidewire to assess renal artery transluminal systolic pressure gradients. *Catheter Cardiovasc Interv* 2003;59:372–377.
- [22] Mitchell JA, Subramanian R, White CJ, et al. Predicting blood pressure improvement in hypertensive patients after renal artery stent placement. *Catheter Cardiovasc Interv* 2007;69:685–689.

- [23] Mangiacapra F, Trana C, Sarno G, et al. Translesional pressure gradients to predict blood pressure response after renal artery stenting in patients with renovascular hypertension. *Circ Cardiovasc Interv* 2010;3:537–542.
- [24] Kądziela J, Januszewicz A, Prejbisz A, et al. Prognostic value of renal fractional flow reserve in blood pressure response after renal artery stenting (PREFER study). *Cardiol J* 2013;20:418–422.
- [25] Kądziela J, Prejbisz A, Michałowska I, et al. Relationship between hemodynamic parameters of renal artery stenosis and the changes of kidney function after renal artery stenting in patients with hypertension and preserved renal function. *Blood Press* 2015;24: 30–34.
- [26] Patel NH, Jindal RM, Wilkin T, et al. Renal arterial stenosis in renal allografts: retrospective study of predisposing factors and outcome after percutaneous transluminal angioplasty. *Radiology* 2001;219:663–667.

How to cite this article: Gomes Júnior MPM, Alves CMR, Barbosa AHP, et al. Initial experience with the use of fractional flow reserve in the hemodynamic evaluation of transplant renal artery stenosis. *Catheter Cardiovasc Interv*. 2018;00:1–7. <https://doi.org/10.1002/ccd.27476>